



**Facultad de Medicina**

**INFLUENCIA RELATIVA  
DE LA GLUCEMIA Y EL PESO  
DE MUJERES CON DIABETES GESTACIONAL  
SOBRE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS,  
MORBILIDAD NEONATAL Y ALTERACIONES  
METABÓLICAS MATERNAS EN EL  
POSPARTO INMEDIATO**

**TESIS DOCTORAL**

**Beatriz Barquiel Alcalá**

**Madrid, 2012**



**Facultad de Medicina**

**INFLUENCIA RELATIVA  
DE LA GLUCEMIA Y EL PESO  
DE MUJERES CON DIABETES GESTACIONAL  
SOBRE COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS,  
MORBILIDAD NEONATAL Y ALTERACIONES  
METABÓLICAS MATERNAS EN EL  
POSPARTO INMEDIATO**

**Tesis Doctoral  
dirigida por los Profesores:**

**Dra. D<sup>a</sup>. LUCRECIA HERRANZ DE LA MORENA  
Dr. D. LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ**

**BEATRIZ BARQUIEL ALCALÁ**

**Madrid, 2012**

**D<sup>a</sup>. LUCRECIA HERRANZ DE LA MORENA**

**Jefa de Sección de Endocrinología y Nutrición**

**(Hospital Universitario La Paz)**

**Profesora Asociada de Medicina (Universidad Autónoma)**

**Madrid**

**D. LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ**

**Jefe de Servicio de Endocrinología y Nutrición**

**(Hospital Universitario La Paz)**

**Catedrático de Medicina (Universidad Autónoma)**

**Madrid**

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado **“Influencia relativa de la glucemia y el peso de mujeres con diabetes gestacional sobre complicaciones obstétricas, morbilidad neonatal y alteraciones metabólicas maternas en el posparto inmediato”** ha sido realizado por **D<sup>a</sup>. BEATRIZ BARQUIEL ALCALÁ**, bajo nuestra dirección y supervisión, y reúne la calidad, interés y requisitos legales exigidos para ser defendido en público como Tesis Doctoral, en orden a la consecución del grado de Doctora en Medicina.



**Y para que conste se expide el presente certificado en Madrid, a treinta de abril de dos mil doce.**

*A Manuel*

Quisiera expresar mi gratitud a quienes de algún modo han hecho posible este proyecto. Por los extensos conocimientos, profesionalidad ejemplar, apoyo y confianza que me han ofrecido y siempre ofrecen.

Mi más profunda gratitud a los Profesores Lucrecia Herranz de la Morena y Luis Felipe Pallardo Sánchez, propulsores y directores de esta tesis. Por su exhaustividad y esmero en la génesis y confección de este trabajo. Por la formación médica y científica que de ellos he recibido. Porque su vocación inagotable inspiró mi dedicación a la diabetes. Por ser una fuente constante de saber, de saber hacer, de paciencia, perseverancia, bondad y entrega generosa a la salud y a cuantos nos transmiten su enseñanza. Son verdaderos guías y mentores.

Agradezco sinceramente la colaboración sin igual del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Materno-Infantil La Paz, en especial a los Doctores M<sup>a</sup> Ángeles Burgos Martín, Mercedes Jáñez Furio y Antonio González González. El trabajo conjunto de Obstetricia y Diabetes se lleva a cabo gracias a su apoyo inestimable y continuo desde la década de los 80, al servicio de la gestante con diabetes.

Estoy en deuda de gratitud con la Profesora Cristina Grande Aragón, especialista en Bioquímica Clínica y Endocrinología Analítica del Hospital Universitario La Paz, por las determinaciones de hemoglobina glicada A1c y otras cruciales en el transcurso del embarazo y posparto de las mujeres estudiadas. Por las extensas explicaciones con que ilustró este trabajo y por su ayuda, durante la elaboración del mismo y siempre, solícita en cualquier momento, con la exquisita amabilidad que la caracteriza. Hago extensiva mi gratitud a los Doctores M<sup>a</sup> Ángeles Zapata Ferrer, Rubén Gómez Rioja y en general al personal de los Laboratorios de Extracciones y Bioquímica del Hospital La Paz.

Agradezco a M<sup>a</sup> Luisa Maquedano Martínez, Doctora en Ciencias de la Información, el asesorarme con precisión como documentalista y bibliotecaria

del Hospital La Paz. Por su disponibilidad, su capacidad de trabajo y su simpatía.

Toda mi gratitud al Profesor Jesús Díez Sebastián, facultativo especialista en Medicina Preventiva en el Hospital La Paz. Porque junto a la Profesora Herranz me enseñaron a aplicar e interpretar la metodología estadística de esta tesis. Por las largas y entusiásticas discusiones al respecto. Por su trato cordial y afable. Por la profundidad de sus reflexiones compartidas.

Estoy agradecida en especial al Profesor Rodolfo Álvarez-Sala Walther y al Doctor Ricardo Casas Fischer por su apoyo, por el desarrollo científico que me han brindado, por su claridad metodológica y, ante todo, por su valía personal. Tengo muy presentes a los amigos de la residencia en el Hospital. Asimismo estoy agradecida a los demás compañeros que he tenido la suerte de encontrar en el camino. Por la experiencia compartida con todos ellos e inapreciables consejos. Por su amistad inquebrantable. Por sus críticas constructivas. Por su honestidad. Por su alegría y aliento. Por detalles únicos que parecen imperceptibles. Porque con ellos lo cotidiano es una labor fascinante.

Siempre agradecida al cariño, complicidad y comprensión de mi familia.

Mi gratitud es inefable hacia las mujeres que confían la asistencia propia y de sus hijos a la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital La Paz.

## ABREVIACIONES

ABC: área bajo la curva de glucosa.  
ADA: *American Diabetes Association*.  
Acil-CoA: Acil-coenzima A.  
AGL: ácidos grasos libres.  
ATP: adenosín trifosfato.  
A1c: hemoglobina glicada A1c.  
BPEG: bajo peso para la edad gestacional.  
COR: curva de características operativas del receptor.  
CV: coeficiente de variación.  
DCCT: *Diabetes Control and Complications Trial*.  
DG: diabetes gestacional.  
DM: diabetes *mellitus*.  
DM2: diabetes *mellitus* tipo 2.  
DPG: diabetes pregestacional.  
EG: edad gestacional.  
EMH: enfermedad de membrana hialina.  
FAp: fracción atribuible poblacional.  
GB: glucemia basal de la curva.  
GBA: glucemia basal alterada.  
GP: ganancia ponderal.  
GEDE: grupo español de diabetes y embarazo.  
GIP: polipéptido inhibidor gástrico.  
GLP-1: péptido similar a glucagón tipo 1.  
HDL: lipoproteínas de alta densidad.  
HOMA: *homeostasis model assessment*.  
HTA: hipertensión arterial.  
IC: intervalo de confianza.  
ICMJE: *International Committee of Medical Journal Editors*.  
IDF: *International Diabetes Federation*.  
IGF: *insulin-like growth factor*.  
IGFBP: *insulin-like growth factor binding protein*.

IMC: índice de masa corporal.  
IL: interleuquina.  
IOM: *Institute of Medicine*.  
IPF: índice ponderal fetal.  
IRS: *insulin receptor substrate*.  
ITG: intolerancia a la glucosa.  
LDL: lipoproteínas de baja densidad.  
NAD: nicotinamida adenina dinucleotido.  
NCEP-ATP: *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel*.  
NDDG: *National Diabetes Data Group*.  
NGSP: *National Glycohemoglobin Standardization Program*.  
NLM: *National Library of Medicine*.  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
OR: *odds ratio*.  
P: percentil.  
PAI: péptido activador del inhibidor del plasminógeno.  
PCR: proteína C reactiva.  
PEEG: peso elevado para la edad gestacional.  
PDH: piruvato deshidrogenasa.  
PG: prostaglandina.  
PGI<sub>2</sub>: prostaciclina.  
PPAR: *peroxisome proliferator-activated receptor*.  
RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas al factor de riesgo.  
RN: recién nacido.  
RI: resistencia a insulina.  
RR: riesgo relativo.  
R<sup>2</sup>: cuadrado del coeficiente de determinación lineal.  
SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.  
SM: síndrome metabólico.  
SOG: sobrecarga oral de glucosa.  
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.  
TNF: factor de necrosis tumoral.  
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.



<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Diabetes tipo 2 y obesidad.....	1
1.2. Diabetes gestacional y peso excesivo materno.....	7
1.3. Repercusiones de la diabetes gestacional y del peso excesivo fetal en el embarazo y el posparto.....	8
<b>2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	20
2.2. HIPÓTESIS.....	22
2.3. OBJETIVOS.....	24
<b>3. PACIENTES Y METODOLOGÍA.....</b>	<b>25</b>
3.1. DISEÑO.....	25
3.2. PACIENTES.....	25
3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	26
3.3.1. PARÁMETROS REFERIDOS A LA GLUCEMIA Y AL PESO MATERNOS.....	29
3.3.2. PARÁMETROS OBSTÉTRICOS.....	30
3.3.3. PARÁMETROS NEONATALES.....	31
3.3.4. PARÁMETROS MATERNOS POSPARTO.....	32
3.3.5. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE COMPARACIÓN..	34
3.3.6. DETERMINACIONES FÍSICAS.....	35
3.3.7. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.....	35
3.4. ANÁLISIS.....	37
3.4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	37
3.4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	38
3.4.3. ESTUDIO BIVARIANTE.....	38
3.4.4. ESTUDIO MULTIVARIANTE.....	39
3.4.5. MEDIDAS DE IMPACTO Y PREDICTIBILIDAD.....	40

<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES.....</b>	<b>41</b>
<b>4.2. RESULTADOS OBSTÉTRICOS.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2.1. HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y/O</b>	
<b>PREECLAMPSIA.....</b>	<b>46</b>
<b>4.2.2. PRIMERA CESÁREA.....</b>	<b>51</b>
<b>4.3. RESULTADOS NEONATALES.....</b>	<b>55</b>
<b>4.3.1. PESO DEL RECIÉN NACIDO.....</b>	<b>55</b>
<b>4.3.1.A) ÍNDICE PONDERAL FETAL.....</b>	<b>55</b>
<b>4.3.1.B) RECIÉN NACIDO GRANDE PARA</b>	
<b>LA EDAD GESTACIONAL.....</b>	<b>57</b>
<b>4.3.2. MALFORMACIONES CONGÉNITAS.....</b>	<b>62</b>
<b>4.3.3. MORTALIDAD PERINATAL.....</b>	<b>63</b>
<b>4.3.4. CONJUNTO DE COMPLICACIONES</b>	
<b>PERINATALES.....</b>	<b>64</b>
<b>4.4. RESULTADOS MATERNOS POSPARTO.....</b>	<b>69</b>
<b>4.4.1. RESISTENCIA A LA INSULINA POSPARTO:</b>	
<b>INSULINEMIA BASAL Y HOMA-R.....</b>	<b>69</b>
<b>4.4.2. SECRECIÓN DE INSULINA POSPARTO.....</b>	<b>71</b>
<b>4.4.2.A) ÍNDICE HOMA-B.....</b>	<b>71</b>
<b>4.4.2.B) ÍNDICE INSULINOGENICO.....</b>	<b>73</b>
<b>4.4.3. DISGLUCOSIS POSPARTO.....</b>	<b>75</b>
<b>4.4.3.A) EXISTENCIA DE RIESGO DE GLOBAL</b>	
<b>DE DISGLUCOSIS POSPARTO.....</b>	<b>75</b>
<b>4.4.3.B) RIESGO DE GLUCEMIA BASAL ALTERADA</b>	
<b>POSPARTO.....</b>	<b>80</b>
<b>4.4.3.C) RIESGO DE INTOLERANCIA</b>	
<b>A LA GLUCOSA POSPARTO.....</b>	<b>84</b>
<b>4.4.3.D) RIESGO DE GLUCEMIA BASAL ALTERADA</b>	
<b>E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA POSPARTO.....</b>	<b>85</b>
<b>4.4.3.E) RIESGO DE DIABETES <i>MELLITUS</i></b>	
<b>POSPARTO.....</b>	<b>89</b>

4.4.4. IMC, SOBREPESO Y OBESIDAD POSPARTO.....	93
4.4.4.A) IMC POSPARTO.....	93
4.4.4.B) SOBREPESO U OBESIDAD POSPARTO.....	95
4.4.4.C) SOBREPESO POSPARTO.....	99
4.4.4.D) OBESIDAD POSPARTO.....	103
4.4.5. CINTURA POSPARTO.....	107
4.4.6. METABOLISMO LIPÍDICO POSPARTO.....	109
4.4.6.A) LDL-COLESTEROL.....	109
4.4.6.B) HDL-COLESTEROL.....	111
4.4.6.C) TRIGLICERIDEMIA POSPARTO.....	113
4.4.7. HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSPARTO.....	115
4.4.8. SÍNDROME METABÓLICO POSPARTO.....	119
 5. DISCUSIÓN.....	 123
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y METODOLOGÍA. LIMITACIONES Y COMPARABILIDAD.....	 123
5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS.....	128
5.2.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O PREECLAMPSIA....	128
5.2.2. PRIMERA CESÁREA.....	134
5.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS NEONATALES.....	139
5.3.1. ÍNDICE PONDERAL FETAL. RECIÉN NACIDO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL.....	 139
5.3.2. MALFORMACIONES CONGÉNITAS, MORTALIDAD Y CONJUNTO DE COMPLICACIONES PERINATALES.....	 153
5.4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS POSPARTO.....	164
5.4.1. RESISTENCIA A INSULINA Y SECRECIÓN DE INSULINA POSPARTO.....	 164
5.4.2. DISGLUCOSIS POSPARTO.....	168
5.4.3. SOBREPESO, OBESIDAD Y CINTURA POSPARTO..	176
5.4.4. OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (LÍPIDOS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL) Y SÍNDROME METABÓLICO POSPARTO.....	 178

<b>6. VALIDEZ, APLICABILIDAD Y PROYECCIÓN DE LOS RESULTADOS..</b>	<b>185</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>190</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>192</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Diabetes tipo 2 y obesidad

La diabetes tipo 2 (DM2) comenzó a desarrollarse como una verdadera pandemia en el pasado siglo. Asistimos en la actualidad a un debut cada vez más precoz o anterior a los 35 años.

En España se estima una prevalencia de diabetes de un 13,8% ajustada por edad y sexo. En torno a un 30% de los adultos cuentan con algún grado de intolerancia a la glucosa (1). La prevalencia de diabetes en mujeres en edad reproductiva está en torno a un 2,8% y alguna forma de intolerancia glucídica afecta a un 12,3% de este colectivo. La prevalencia aproximada de diabetes en el mundo fue de 285 millones (6,4%) en 2010 y se estima un aumento a 439 millones (7,7%) de personas en 2030 según la Organización Mundial de la Salud (OMS). La diabetes tipo 2 supone en torno al 90% de los casos y está aumentando tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo, con un incremento previsto mucho más marcado en estos últimos (2) tras la adopción del estilo de vida occidental. Va en paralelo el peso de la población. En el año 2005 la OMS cifró en 400 millones el número de obesos en el mundo con un incremento previsto a 700 millones en 2015. Los adultos con sobrepeso alcanzaron los 1,7 billones en 2005. En los países desarrollados, hoy los adultos con normopeso constituyen una minoría; se estima que entre el 24 y el 35% tiene obesidad y un 40% adicional tiene sobrepeso (3). La prevalencia de la obesidad en España está en torno al 14,5% en la población de 25 a 60 años y es más elevada (15,8%) en el colectivo femenino. El sobrepeso caracteriza al 39% de la población de 25 a 60 años y se estima en un 32% de las españolas. En concreto, la prevalencia de obesidad en mujeres en edad reproductiva se cifra en el 8% y el sobrepeso afecta al 26% (4).

La DM2 y la diabetes gestacional (DG), ésta última antesala de la DM2 que se da en el embarazo, transcurren sobre el trasfondo de la edad y otros aspectos constitucionales y genéticos. Sin embargo, y aunque el paso del

tiempo y la condición genética se consideren ineluctables, el principal predisponente de diabetes, e *in crescendo*, es la obesidad. Tal vez la disglucosis asociada a la edad sea favorecida, al menos en parte, por la obesidad adquirida. De hecho, la participación del medio ambiente puede condicionar el desarrollo de diabetes en mayor medida que los imponderables; cuanto menos, la intervención sobre factores tales como el estilo de vida ha diferido o evitado la aparición de diabetes tipo 2 de forma patente hasta en un 58% de los casos (5, 6).

La homeostasis de la glucosa se encuentra alterada a diferentes niveles afluentes de la diabetes tipo 2. El mantenimiento del equilibrio depende de una secreción adecuada de insulina y de una conservada sensibilidad tisular a la captación de glucosa que median la insulina y la propia glucemia a través de vías diferenciales en cada tejido. El efecto combinado de la insulinemia y la glucemia se traduce en tres mecanismos acoplados: el estímulo de la captación de glucosa por los tejidos hepáticos y gastrointestinales; el estímulo de la captación de glucosa por tejidos periféricos, principalmente el músculo esquelético; y la supresión de la producción hepática de glucosa. El desarrollo de DM2 se basa en un conocido y demostrado “triunvirato” constituido por: la resistencia a la insulina en músculo esquelético, hígado y adipocito; el incremento de la producción hepática de glucosa, en relación directa con la resistencia a insulina (RI); y defectos de la secreción de insulina que inhabilitan la compensación requerida por la célula  $\beta$  pancreática (7, 8).

La normal relación entre la glucemia basal (GB) y la insulinemia conforma una curva en U invertida que se conoce como “curva de Starling pancreática”, de modo que si la glucemia sobrepasa los 140 mg/dl, se sobrepasa la capacidad de compensación de la célula beta pancreática y comienza a descender la concentración de insulina de forma abrupta. En este momento se inicia una mayor producción hepática de glucosa, que es la principal determinante de la glucemia basal (9).

Cuando la tolerancia a la glucosa normal progresa a intolerancia, en su comienzo suelen acompañar un incremento marcado tanto de la insulinemia

basal como de la estimulada por glucosa y una disminución simultánea de la sensibilidad a insulina. Debemos puntualizar, sin embargo, que la intolerancia a la glucosa no se desarrolla sin un defecto concomitante de la secreción insulínica (10-17). En este sentido la primera fase o temprana de secreción insulínica durante la sobrecarga oral (0-30') e intravenosa (0-10') de glucosa se reduce en la mayoría de los pacientes con DM2 y glucemias basales superiores a 110-120 mg/dl (8). El hecho nos llevaría a plantear una alteración genética inamovible en el origen. Sin embargo, el control metabólico estrecho en parte restablece la primera fase de respuesta insulínica (18, 19). Por el contrario, el ascenso de glucemia basal se sigue de un progresivo descenso de la insulinemia (20). Todo ello muestra que el defecto secretor es al menos en parte adquirido y secundario a las conocidas glucotoxicidad (21) y lipotoxicidad (22) como veremos a continuación.

En el páncreas del adulto se da una continua renovación de células  $\beta$ . El delicado balance entre la replicación y apoptosis celular se ve influido por factores genéticos, pero también por las adquiridas gluco y lipotoxicidad (figura 1). Además de la reversibilidad de la disfunción que deriva de la normoglucemia, se ha demostrado que la exposición prolongada de la célula beta a altas concentraciones de glucosa altera la transcripción del gen de la insulina y conlleva un decremento de su síntesis y secreción, por diversos mecanismos (21). La lipotoxicidad es otro factor adquirido que contribuye al deterioro de la célula beta. Si bien la exposición corta a incrementos de ácidos grasos libres (AGL) es fisiológica y estimula la secreción de insulina, sin embargo la exposición crónica a altos niveles de AGL inhibe la secreción de insulina por la vía metabólica denominada "círculo de Randle", en el cual el incremento de la  $\beta$ -oxidación lipídica produce un estado de reducción, con aumento de nicotinamida adenina dinucleotido (NAD) en su forma reducida (NADH) e inhibición subsiguiente de la enzima piruvato deshidrogenada (PDH) entre otros mecanismos que interrumpen la glucólisis. La glucólisis y subsiguiente oxidación del piruvato en el ciclo de Krebs son la fuente de adenosín trifosfato (ATP) necesario para estimular la secreción de insulina, y por tanto la exposición crónica a elevados AGL va a inhibir la secreción de insulina. De modo adicional, los ácidos grasos libres de cadena larga transformados en derivados acil-

coenzima A (acil-CoA) al inicio de la  $\beta$ -oxidación constituyen un estímulo proinflamatorio visible en el incremento de citoquinas y entre ellas la interleuquina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , sustancias que de por sí alteran la función tanto de la insulina como de la célula beta pancreática favoreciendo además su apoptosis.

Si la lipotoxicidad genera disfunción y déficit de insulina, la propia resistencia a la misma es copartícipe de una mayor lipólisis por quedar mermada la función lipogénica de la insulina. La lipólisis acentuada constituye el cuarto componente de la conjunción de disfunción beta pancreática, resistencia a insulina muscular y resistencia hepática que subyacen a la etiopatogenia de la DM2.

Hemos mencionado que la resistencia a la insulina, primera fase de la patogénesis en la mayoría de los casos, puede tener su origen, entre otros, tanto en la genética como en condicionantes adquiridos que la perpetúen. Destaca la obesidad como favorecedor de insulín-resistencia. DeFronzo (8) constató un grado de resistencia a insulina en sujetos con DM2 normopeso que fue similar al de obesos con tolerancia glucídica preservada, aunque sólo en los obesos se dio una hiperinsulinemia compensadora en cuantía suficiente para mantener la tolerancia a la glucosa. Cuando obesidad y diabetes confluyeron en el mismo individuo, la disponibilidad de glucosa fue similar a la de los grupos mencionados, si bien la gravedad de la disglucosis fue mayor en aquellos con mayor hipoinsulinemia relativa. Característica de la obesidad es, por tanto, la resistencia a la insulina, compartida con la primera fase de la historia natural de la DM2, la cual deriva en intolerancia glucídica solamente en aquellos individuos que manifiestan un defecto secretor, bien heredado o bien adquirido a través de la glucolipotoxicidad, a su vez asociada a la propia resistencia a insulina como hemos pincelado. Por añadidura, la obesidad contribuye a esa glucolipotoxicidad por mecanismos adicionales a la resistencia a insulina. Un factor clave es el incremento de la lipólisis. Tanto los pacientes con DM2 como los obesos acumulan triglicéridos en el músculo e hígado que se encuentran en un recambio constante. La  $\beta$ -oxidación acelerada genera metabolitos como el acil-CoA, que hemos visto colaboran a la resistencia a insulina y al déficit secretor.



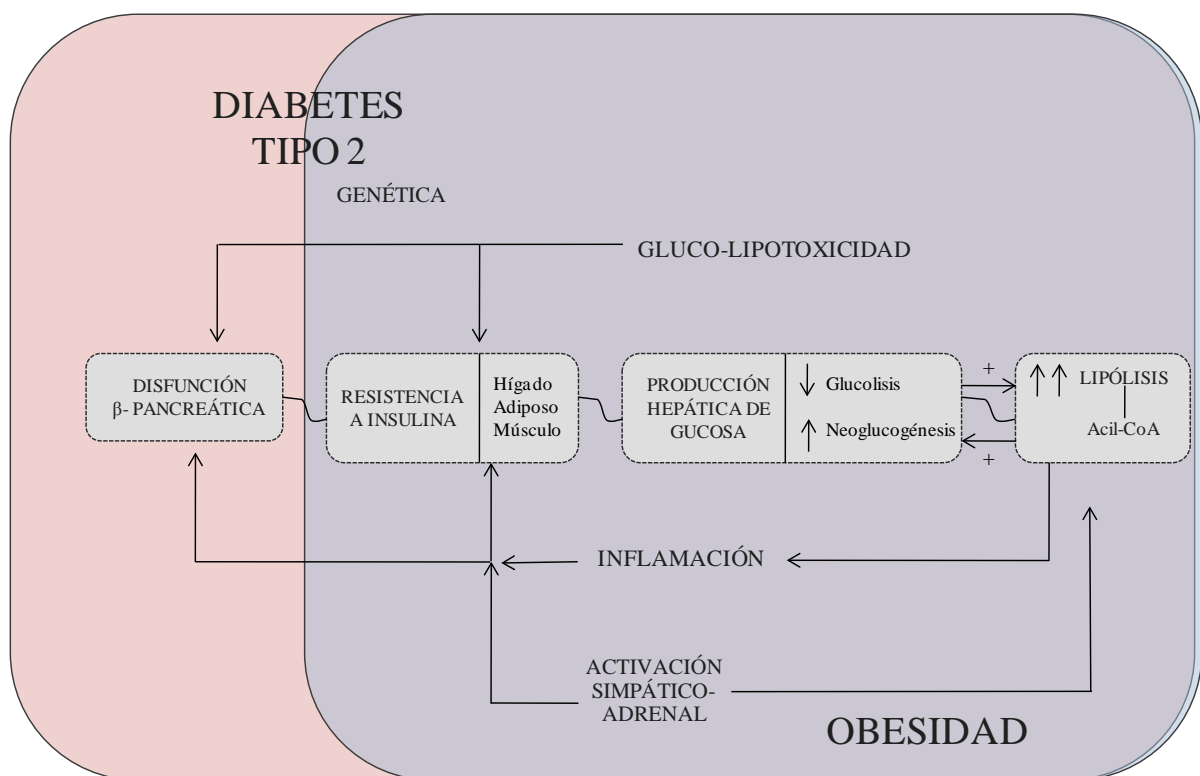
La energía que en forma de ATP se obtiene de la  $\beta$ -oxidación, e inhibida la glucólisis, va a derivar en mayor gluconeogénesis y producción hepática de glucosa. En concreto, el acil-CoA estimula de forma directa la piruvato carboxilasa, enzima limitante del proceso, así como la glucosa-6-fosfatasa, limitante de la liberación de glucosa por el hepatocito. Los efectos de los AGL sobre la señalización de la insulina y la producción de glucosa se dan en concierto con un incremento de glucagón, una mayor sensibilidad hepática a glucagón y un incremento de la captación hepática de precursores de gluconeogénesis.

En el abanico de fenómenos ligados a resistencia a insulina, la expansión del adipocito emerge como centro del riesgo cardiometabólico. La obesidad y, en la mayor parte de los casos, la DM2 cuentan con la expansión de la masa grasa abdominal o visceral, donde se da una alta actividad lipolítica favorecida por la especial resistencia a insulina que caracteriza a ese adipocito (23, 24). Aunque el conocimiento al respecto es incipiente, se han implicado alteraciones de la transducción de la señal insulínica, por ejemplo a través del llamado *Cbl*, cosustrato de la actividad tirosín-quinasa propia del receptor de insulina que es necesario para estimular la translocación de transportadores de glucosa tipo GLUT-4 a la membrana celular (25, 26). En síntesis, los AGL derivados y circulantes en plasma junto al contenido celular de triglicéridos y acil-CoA en el compartimento graso abdominal, hepático y adipocitario, en mayor medida que en el músculo, predisponen a la disglucosia y conforman un espectro de riesgo denominado síndrome metabólico (SM).

Cabe considerar un nuevo enfoque del binomio obesidad-insulinorresistencia desde el ángulo neuroendocrino que, a través de la doble respuesta del sistema nervioso autónomo y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, regula la respuesta al estrés. La activación sostenida del sistema nervioso simpático se confirmó tras detectar niveles elevados de noradrenalina o sus metabolitos en sujetos con obesidad abdominal (27-29). Lo cual, a su vez, amplifica la movilización de AGL. Asimismo se encontró una secreción elevada de cortisol en sujetos con síndrome metabólico (28), hormona lipolítica y estimulante del apetito. Y es que la activación del sistema nervioso autónomo va

de la mano de la respuesta hipotálamo-hipófiso-adrenal, eje cuya regulación depende del estímulo adrenérgico entre otros. La activación adrenal mantenida se sigue de un incremento de cortisol y un desbalance de esteroides sexuales, a favor de andrógenos en la mujer, así como déficit de hormona de crecimiento, disrupciones endocrinas cuyo denominador común es la resistencia a insulina y predisposición a diabetes. Otros componentes del SM, como es la hipertensión, en cierta medida pueden justificarse por la hiperactividad adrenérgica, cortical adrenal y también hormonal del adipocito; en concreto y a modo de ejemplo la leptina, reguladora del depósito graso y la saciedad, y elevada en la obesidad, participa de la regulación presora vascular vía sistema nervioso autónomo (30).

Figura 1. Fisiopatología del binomio diabetes tipo 2 y obesidad



Así pues, la doble activación simpático-adrenal, redundante en la esfera psicosocial y habituada a la sobrealimentación y al sedentarismo entre otros, favorece la expansión lipídica y adipocitaria, hipótesis que hoy prima en la base de la resistencia a insulina y SM. Tal vez la disposición, origen u ascendente de la constelación de riesgo provenga, en alguna medida, de la mujer con DG.

## 1.2. Diabetes gestacional y peso excesivo materno

La diabetes gestacional afecta al 8,8% de las mujeres en nuestro país (31) y se cifra en un 10,7% en el entorno de la Comunidad de Madrid (32).

El término “diabetes gestacional” hace referencia a toda diabetes *mellitus* diagnosticada por primera vez durante el embarazo, independientemente de la necesidad de tratar con insulina, grado del trastorno metabólico o de su persistencia una vez finalizado el mismo (33).

En relación con la diabetes tipo 2, diversas aproximaciones a la génesis de la diabetes gestacional coinciden en la doble atribución de su patogénesis a la resistencia a la insulina, fisiológica hasta un grado en la gestación, y a la disfunción subyacente de la célula  $\beta$  pancreática por otra parte. Por ello la DG se considera, como hemos reseñado, una forma latente de DM2 manifiesta bajo la demanda metabólica exacerbada del embarazo.

La resistencia a la insulina es clave para asegurar la circulación de nutrientes hacia la unidad fetoplacentaria. Promovida y no compensada en el contexto de la DG, la hiperglucemia que resulta va a incrementar el aporte de glucosa al feto. Ésta fue la base de Pedersen cuando postuló que la hiperglucemia materna y fetal resultante fuesen la causa de la hipertrofia de los islotes fetales que deriva en el hiperinsulinismo y éste, a su vez, en el sobrecrecimiento fetal (34). Más que una hipótesis, hoy podemos considerar que Pedersen y sus antecesores fundamentaron la teoría explicativa del crecimiento fetal propio de la diabetes, avalada con posterioridad en múltiples investigaciones (35, 36), y a la vez puerta de un entramado metabólico cuya comprensión está por consolidar.

La prevalencia en ascenso de la DG es un reflejo del incremento ponderal en nuestro entorno. En la gestante, el peso excesivo condiciona una mayor frecuencia de DG, con una incidencia de 1,8 a 6,5 veces mayor en el sobrepeso que en el normopeso, y de 1,4 a 20 veces superior en caso de obesidad (37).

La pieza clave que concatena este desorden metabólico es la resistencia a la insulina, que hemos destacado en la base de la diabetes, y que prevalece asimismo en el ambiente interno de la gestante obesa. En la obesa, de forma breve, el aumento de resistencia a insulina va a sobrepasar el dintel del 50-60% fisiológico, con el subsiguiente incremento del estrés metabólico (38). El adipocito materno, lugar donde se expresa la resistencia a insulina propia de la obesidad, es hiperactivado por la mayor circulación de sustratos energéticos, principalmente triglicéridos y ácidos grasos, los cuales van a acumularse en exceso. En consonancia, el adipocito activado produce citoquinas por vías cruzadas entre la resistencia a insulina y la inmunogenicidad. Hemos visto que, entre otros, el adipocito genera IL 6 y TNF alfa, la primera de efecto sistémico y la segunda de mayor acción local. Ello justificaría, al menos en parte, la subinflamación adscrita a la obesidad. Entre los marcadores de la respuesta inflamatoria se han detectado niveles crecientes de péptido inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) 1, proteína C reactiva (PCR) y asimismo decrecientes de adiponectina; a su vez, estos marcadores guardan correlación con la glucemia materna, el índice de masa corporal (IMC) materno y el péptido C fetal (39). La sobrecarga de sustratos energéticos y la inflamación se traducen en cambios posreceptor que dificultan la acción de la insulina. De este modo la obesidad se establece como vía primordial que condiciona o facilita el desarrollo de diabetes gestacional.

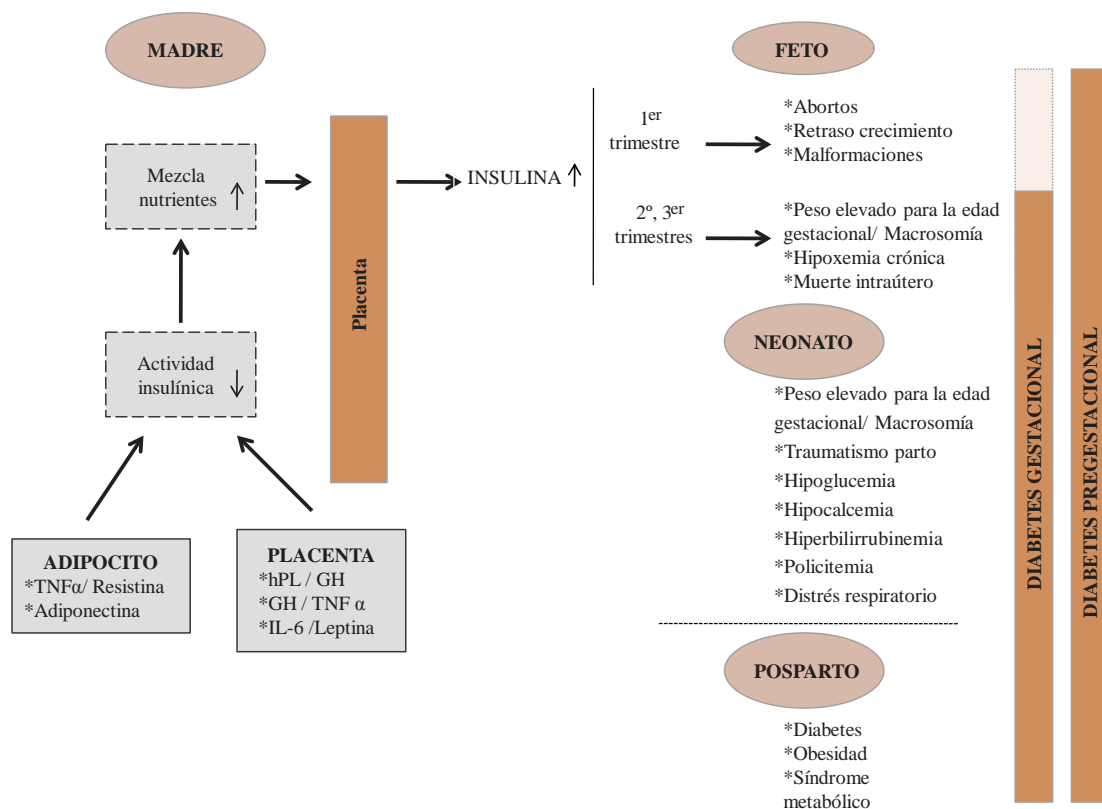
Por tanto DG y obesidad suelen ir de la mano, cuestión a tener en cuenta por ser ambas prelude de complicaciones obstétricas, neonatales y de nuevos casos de diabetes tipo 2, obesidad y síndrome metabólico en las mujeres tras el parto.

### **1.3. Repercusiones de la diabetes gestacional y del peso excesivo materno en el embarazo y el posparto**

Durante las décadas 1960-80 la mortalidad materna ligada a todo tipo de diabetes era 10 veces superior a la general y, al mismo tiempo, prevenible en la mayoría de los casos (40). Tanto la diabetes como la obesidad se asocian a trastornos hipertensivos del embarazo e incremento de las cesáreas, aparición

de malformaciones congénitas (41) y sobrecrecimiento fetal (42). Propias de la diabetes gestacional (figura 2) son complicaciones inmediatas en el recién nacido (RN) como son el RN de peso elevado para la edad gestacional (PEEG) y la hipoglucemia. Se ha reseñado un mayor riesgo de distrés respiratorio e hiperbilirrubinemia ligado a la DG (12), así como mayores tasas de mortalidad perinatal que en la población general (43). A medio y largo plazo, la alteración metabólica parece no finalizar con la gestación. El seguimiento prospectivo del estudio irlandés ATLANTIC-DIP mostró que el 10,6% y el 6,4% de las mujeres con DG tuvieron glucemia basal alterada (GBA) y/o intolerancia a la glucosa (ITG) y diabetes tipo 2 en la primera revisión 12 semanas tras el parto, frente a menos del 1% del total tras gestaciones con normoglucemia (44). La tendencia a disglucosis permanece y es marcada durante los cinco primeros años posparto y continúa a más largo plazo.

Figura 2. Complicaciones fetales, neonatales y maternas posparto ligadas a la diabetes gestacional y pregestacional



Cuando la DG no era tratada, las cifras de macrosomía ascendían al 30-44% (45). Si el diagnóstico de DG implica riesgos asociados y conocidos (42), hoy sabemos que, en efecto, el tratamiento intensivo de la DG previene la aparición de preeclampsia y de sobrecrecimiento fetal, y supone más inducción de partos pero no un incremento de las cesáreas (46). Estudios de intervención constataron dichos decrementos de los trastornos hipertensivos del embarazo, cesáreas, del peso fetal, masa grasa, peso elevado para la edad gestacional y distocia de hombros (47), así como del riesgo de complicaciones perinatales medido por un cómputo que incluyó sobrecrecimiento, distocia de hombros o traumatismo y mortalidad (48).

La medida del riesgo viene en parte dada por la gravedad de la DG al diagnóstico. La clasificación de White modificada por Freinkel (49, 50) otorgó especial relevancia a la glucemia basal de la curva y así definió las categorías A1 para GB < 105 mg/dl y A2 para GB ≥ 105 mg/dl. Las categorías superiores de White correspondieron a diabetes pregestacional (DPG). Si bien de forma indirecta, la estimación de la gravedad glucémica puede hacerse a partir de variables diferentes a la GB como son la cuantificación de la resistencia a insulina o la necesidad de tratamiento insulínico.

El control glucémico durante la gestación es un factor de adicional interés. Su relevancia es conocida en la diabetes pregestacional, como lo es la validez de su medición a través de la hemoglobina glicada A1c (A1c) que, sin embargo, aún no ha sido reconocida en la DG (51, 52). La A1c es una medida derivada de la glucemia promedio durante los 2-4 meses previos a su determinación; su cuantía refleja en mayor medida la glucemia de las 4-6 semanas previas al análisis. Si bien informa en retrospectiva, no da a conocer el control diario puntual. El valor de hemoglobina glicada desciende durante la gestación debido a un mayor recambio eritrocitario y a un componente dilucional (53), y por ello el intervalo de referencia estándar de normalidad no es aplicable a la situación de embarazo. Se desconoce de hecho el valor de normalidad idóneo en la DG. Aproximaciones exiguas en la literatura describieron valores elevados de A1c en la DG con respecto a la gestación normal sin mayor concreción, así como su correlación significativa con el peso fetal (54, 55) que

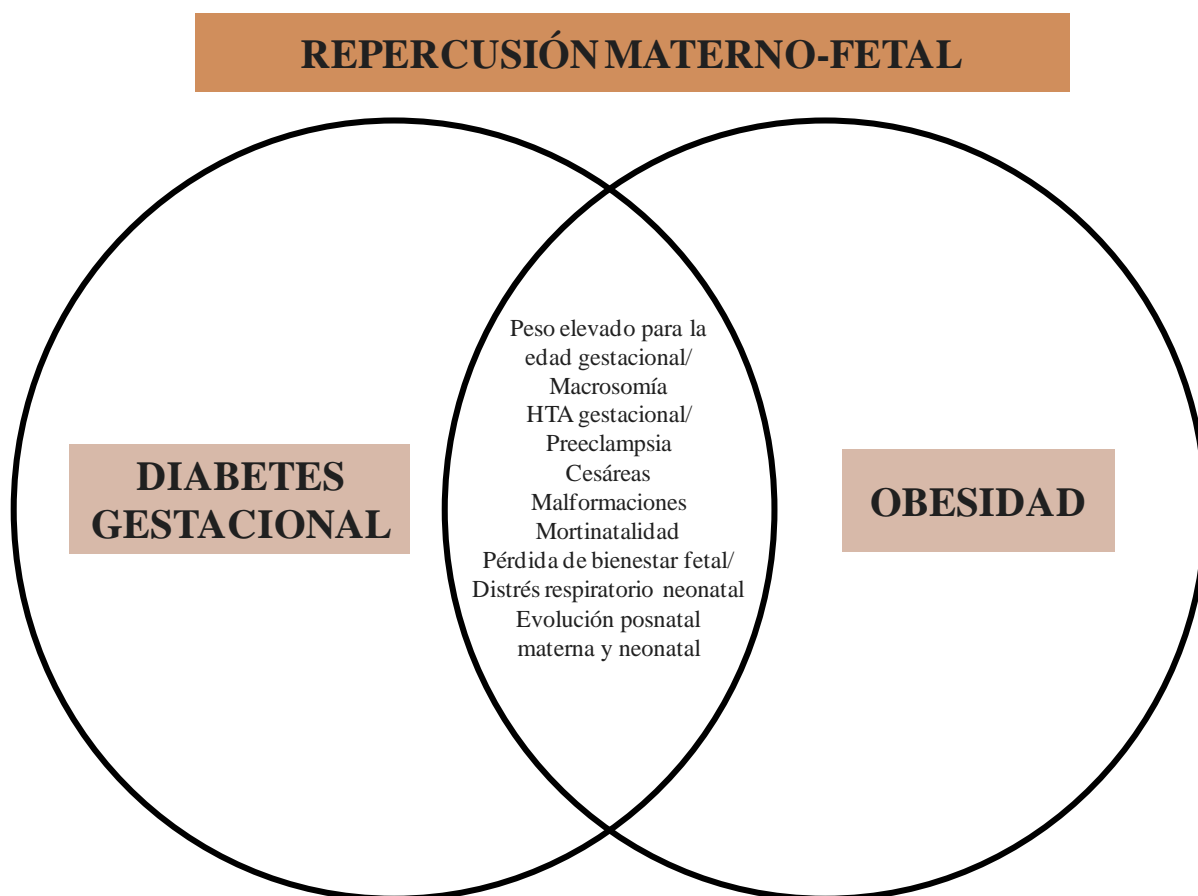
otros (56) no encontraron. En cualquier caso, la A1c es una medida de control glucémico consistente y precisa (57) en un marco poblacional. La comparabilidad de su medición entre distintas poblaciones es asimismo factible entre la mayor parte de los laboratorios por estar adscritos a la calibración certificada del *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP).

Si ahondamos más allá de la influencia glucémica, compleja en sus diversas perspectivas, es posible que otros factores sean relevantes en el desarrollo de la gestación y el neonato. El neonato PEEG se ha definido como el resultado más directo de la DG. Sin embargo, y es paradójico, con cierta frecuencia aún asistimos al nacimiento de un niño de peso elevado de una mujer cuya diabetes ha sido bien controlada. Entre los factores que puedan ser de importancia adicional, es reconocido el papel de la obesidad sobre el perfil de crecimiento fetal y sobre otras consecuencias ligadas a la diabetes.

Centrándonos en la obesidad materna, las dificultades mecánicas que implica se extienden a la gestación a modo de mayor riesgo perioperatorio (58). Se ha estimado un coste del cuidado prenatal multiplicado por 5,4-16,2 en mujeres con sobrepeso y obesidad (37). En Reino Unido se ha destacado que el 50% de las muertes maternas ocurren en mujeres obesas (59). Por añadidura, la ganancia ponderal (GP) es una expansión de la obesidad en el embarazo que puede trascender.

La obesidad en sí comparte ciertos riesgos establecidos para la DG (figura 3). Hemos reseñado el de complicaciones hipertensivas del embarazo, cesárea y sobrecrecimiento fetal, con *odds ratio* en obesas cifradas entre 2 y 3 para las dos primeras complicaciones y entre 1,5 y 2 para el crecimiento PEEG (60). De modo adicional, y aunque la ganancia ponderal ha sido menos evaluada, estudios que la contemplaron determinaron riesgos similares a los dados para la obesidad, en concreto para la preeclampsia, cesáreas y PEEG (61), objetivados sobre todo si se consideró un límite o punto de corte, debido a que, en general, pacientes más obesas tienen menor ganancia ponderal con la consecuente dilución del riesgo cuando se considera la GP neta. Es conveniente por ello considerar IMC y GP en conjunto.

Figura 3. Repercusión materno-fetal de la diabetes gestacional y la obesidad



La obesidad materna parece participar tanto del PEEG como de otras complicaciones neonatales, salvo las metabólicas agudas del parto (58), e incluidas las malformaciones congénitas y las mayores mortinatalidad y mortalidad neonatal en comparación con la población general (43). Tras el parto y con independencia de la DG, el IMC elevado previo a la gestación constituye un factor de riesgo de DM2 materna, con *odds ratio* (OR) a los diez años de 2,0 y 2,6 asignados a sobrepeso y obesidad respectivamente (62).

Los resultados mencionados han sido escasamente evaluados bajo el prisma de la ganancia ponderal durante la gestación. Recientemente el *Institute of Medicine* (IOM) norteamericano ha actualizado las guías de ganancia ponderal durante el embarazo. Estas guías recomiendan un intervalo de



ganancia para cada intervalo de IMC previo a la gestación (tabla 1) (63, 64). La guía se sustenta en la revisión de los resultados, principalmente neonatales, de una cohorte de origen escandinavo y, de forma minoritaria, en la base de datos estadounidense *National Maternal and Infant Health Survey* (1988-1991). La evidencia derivada de estos estudios observacionales es moderada o débil, por lo que estas guías deben adoptarse con precaución (59). Por el momento, respecto a las guías de 1990 las actuales parecen asociarse a menores índices globales de crecimiento PEEG y, en el caso de mujeres con normo o infrapeso previo al embarazo, mayores tasas de bajo peso para la edad gestacional (BPEG). La realidad más inmediata derivada de su aplicación y de las anteriores (1990) ha sido la escasa consecución de los objetivos en la mayoría de las gestantes y, en particular, en aquellas con sobrepeso u obesidad (65-67).

En 94696 mujeres consideradas de peso normal (IMC 19,8-26 kg/m<sup>2</sup>) y de tolerancia hidrocarbonada no conocida, DeVader *et al.* (68) establecieron los riesgos ligados al exceso de GP (> 15,9 kg, IOM 1990). El 43% superaron la ganancia recomendada. Se obtuvo un riesgo asociado y significativo de preeclampsia (OR 1,88 IC 95% 1,74-2,04), cesáreas (OR 1,35 IC 95% 1,29-1,40), PEEG (OR 2,43 IC 95% 2,3-2,56), desproporción cefalopélvica (OR 1,58 IC 95% 1,44-1,75) y distrés (OR 1,11 IC 95% 1,06-1,19). De forma más reciente, el incremento del riesgo ligado a la GP se observó asimismo para la hipertensión arterial (HTA) gestacional (69), preeclampsia y cesáreas (70). El efecto de la GP se acentuó conforme aumentó el IMC inicial. Este efecto aditivo de IMC y GP se obtuvo para el mayor peso fetal en algunos estudios (65, 69, 71, 72) aunque no hay unanimidad que constate un efecto independiente (71).

La menor ganancia ponderal se acompañó de una reducción de resultados adversos en mujeres con sobrepeso u obesidad de la población general en otras series (73, 74). Nótese, en el marco de la DG, que en los estudios de intervención (46) es común una menor ganancia ponderal en el grupo tratado de forma intensiva, si bien desconocemos el impacto atribuible a la menor ganancia. Se ha sugerido una disminución de los trastornos hipertensivos (75-77), cesáreas (41, 46, 48) y PEEG (46) mediada por un menor incremento ponderal en obesas con y sin diabetes.

La interacción de los factores glucémicos y ponderales en su conjunto es apenas conocida en el contexto de la DG. En una visión panorámica sobre los resultados obstétricos, en primer lugar, se ha reiterado el influjo de las condiciones basales, glucémica y ponderal, maternas sobre el trastorno hipertensivo del embarazo (31, 41, 78-85). Y más exigüos son los datos que no han encontrado una influencia independiente de dichos parámetros basales (86, 87). En relación con el objeto de esta tesis, es desconocido el efecto relativo que puedan tener los parámetros glucémico y ponderal iniciales cuando se consideran los *ídem* evolutivos de la gestación sobre el trastorno hipertensivo.

Continuando con el resultado obstétrico, el incremento de las cesáreas ligado a la DG es un dato consistente (31, 40, 86, 88-92) y sensible, en cuanto a minimizado, cuando se trata la DG de modo intensivo en estudios de intervención (47, 48). Asimismo se ha descrito un efecto de la obesidad sobre el riesgo de cesárea en mujeres con DG (31, 93). En cuanto a la GP, Rosenberg (88) encontró un riesgo ligado a la ganancia ponderal excesiva e independiente de diagnosticar DG y de la obesidad materna, de acuerdo con otros (87, 94) y no así tras evaluar la GP neta (90). Algún estudio (95) menciona un efecto del IMC con independencia del control glucémico. Prevalece el desconocimiento acerca de la influencia relativa, en su conjunto, del grado /control glucémico y del grado /control ponderal sobre las cesáreas en mujeres con DG, en paralelo con la incertidumbre respecto al trastorno hipertensivo.

Si nos referimos a la morbilidad neonatal, el incremento de peso medio fetal en las últimas décadas se ha relacionado con el aumento del peso materno, la incidencia de diabetes y la disminución del tabaquismo (96). En mayor o menor medida, en la macrosomía parecen influir factores de tipo genético maternos y fetales, la historia de macrosomía fetal, la alteración del metabolismo hidrocarbonado materno, el grado de resistencia a insulina, la trigliceridemia materna, el peso previo a la gestación y la ganancia ponderal (96-98). Se ha sugerido un papel de la insulinemia, IGF-I e IGF-II, el *insulin growth factor binding protein-3* (IGFBP-3), la adiponectinemia, leptinemia, la inflamación crónica, la forma de la obesidad maternas (37, 99), la paridad, la historia obstétrica, la edad, la talla, la etnia, el hábito tabáquico y el estilo de vida; la

antropometría paterna, los triglicéridos y ácidos grasos fetales, el sexo y la edad gestacional (96, 97, 100, 101).

Por tanto el neonato, de algún modo, perpetúa los condicionantes de la madre. En un grado por determinar, el peso elevado neonatal es fruto de aquellos factores genéticos e ineludibles y a su vez, tal vez en gran medida, resulta de factores modificables *a priori* destacando, entre estos últimos, la alteración del metabolismo hidrocarbonado, el peso materno pregestacional y la ganancia ponderal de la madre (96-99). Acerca del factor predominante, en la literatura de nuevo se enfatizan las circunstancias glucémica y ponderal basales de la mujer, con especial hincapié en el valor de la glucemia basal y del IMC materno (102-104). Destaca el efecto de la obesidad, mayor que el de la DG, en poblaciones con marcada prevalencia de la primera (37, 92, 105-108). Algún trabajo además ajusta por ganancia ponderal neta (102) y unos pocos (94, 109, 110) contemplan un efecto de la GP excesiva considerando la gravedad de la DG y el IMC, aunque no así el control glucémico. Un único estudio (95) obtuvo un efecto independiente de la gravedad glucémica al diagnóstico, del control evolutivo según glucemia media, obesidad y GP neta.

Aunque, por fortuna, con menor frecuencia en nuestros días, un resultado adverso neonatal que, de modo adicional al peso elevado, se relaciona con la DG es la presentación de malformaciones congénitas. Una serie de estudios entre los años 1990-2005 asignó a la DG un riesgo ligeramente elevado de malformaciones (111). Se otorgó una especial relevancia a la GB (112, 113). Cabe la posibilidad de que gran parte de los casos se expliquen por una DM2 no diagnosticada de forma previa al embarazo, dado que la DG como tal acontece con posterioridad al periodo de organogénesis (114, 115). La obesidad, por otra parte, se ha relacionado con abortos (116) y malformaciones, en particular derivadas del tubo neural (117, 118). Un único estudio (119) mostró un efecto independiente de la glucemia (en el minuto 60 de la curva) y el IMC, no confirmado por otros (120, 121) salvo en el caso de aunarse DG y obesidad (112, 113, 116-129). Acerca de la mayor mortalidad perinatal en relación con los factores que estudiamos, la evidencia es aún menor que en el caso de las malformaciones.

Complicaciones neonatales añadidas se han relacionado con la DG, entre ellas de tipo metabólico (hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia) y otras como el distrés respiratorio, la sepsis y el traumatismo intraparto (42); la mayoría de éstas derivan de la macrosomía en frecuentes ocasiones (130). Se ha señalado la influencia no del control glucémico y única del IMC, tras ajustar por GP neta (131) que otros (132) atribuyeron a la glucemia basal y no a la glucemia media o bien a IMC y GP (87) independientemente de la presencia de DG. El análisis de Langer *et al.* (95), único que incluyó gravedad, control glucémico, obesidad y GP, resultó en un efecto independiente del tratamiento con insulina, glucemia media, obesidad y ganancia ponderal.

Una vez finalizada la gestación, el antecedente de DG supone un diferencial en el riesgo cardiometabólico materno respecto de la gestante normotolerante a la glucosa. Si bien cierta resistencia a la insulina es condición propia de la gestación, ésta es excesiva en presencia de DG y/u obesidad como hemos reseñado. La RI fisiológica acontece principalmente durante el tercer trimestre, con objeto de facilitar el gradiente de glucosa y la movilización de los depósitos grasos maternos y otros nutrientes hacia la unidad fetoplacentaria. La RI debería revertir en el posparto (133), cuanto menos en su grado fisiológico. A la mayor RI en la gestante con DG se añade, por otra parte, una disfunción secretora de insulina por la célula beta pancreática que se pone de relieve ante la demanda metabólica del embarazo. La obesidad no sólo exacerba la RI, como cabría esperar (134); también la disfunción secretora se acentúa en respuesta al mayor acúmulo de masa grasa (135-138). RI y disfunción secretora, en principio ambas reversibles, pueden persistir tras el parto en una proporción de mujeres (139-141) tal vez incrementada en función de la obesidad materna (142, 143).

La persistencia de la disglucosis materna tras la DG se contextualiza en la gravedad de la alteración glucídica durante la gestación, caracterizada de modos diversos (144-148) entre ellos la glucemia basal y el área bajo la curva al diagnóstico de DG. Dicha glucemia basal se ha relacionado con la disglucosis del posparto inmediato (140, 141, 147, 149-156) con mayor consistencia que el ABC (147, 151, 157, 158). Encontramos escasos resultados que nieguen la

relación de, en concreto, la DM2 establecida tras el parto con la gravedad de la DG previa, tanto considerada la GB (159, 160) como el ABC (161, 162). En cuanto al estado ponderal materno, apenas conocemos su nexo con la disglucosis posparto. La DM2 posparto se relaciona con la obesidad materna (62, 145, 147, 157-160, 163-167), si bien la influencia del peso materno genera contradicción (141, 151, 154-156, 168, 169) en mayor medida que la gravedad glucémica y, sobre todo, desde el punto de vista de la GP embarazo (154, 156, 162, 163, 165, 170). La evaluación de la hemoglobina A1c ha sido muy somera, de resultados también contradictorios (141, 157, 171) y considerada más bien como una medición puntual y no evolutiva.

Aparte de la disglucosis, el riesgo cardiometabólico se define en función de la obesidad, su forma y/o la conjunción de otros factores constitutivos de síndrome metabólico. El también llamado síndrome “X” se asocia a la DG previa y a la obesidad de forma independiente (140, 172-174). La presencia conjunta de ambos factores multiplica el riesgo respecto a la población general (140, 172, 174). Si bien se alude a la manifestación de enfermedad coronaria con mayor riesgo tras la DG (175), sin embargo la literatura no clarifica qué factores pueden dibujar el perfil de riesgo de la embarazada con DG. En este sentido algún análisis aislado (140) relaciona la GB de la curva con la hipertrigliceridemia, descenso de HDL y HTA posparto, tras ajustar por IMC materno. Escasas aproximaciones asocian la GB (140) e IMC materno (140, 172, 174) con el SM posparto. El grupo de Vohr (173) alertó sobre la concurrencia de SM tras la DG tanto en las madres como en los hijos.

La transmisión materno-filial del SM puede vislumbrarse de antemano en el peso elevado neonatal. Centrándonos de nuevo en el sobrecrecimiento fetal, paradigma de la DG, en el feto se pone de relieve el ámbito metabólico materno. También la obesidad participa de ese caldo de cultivo que propicia la disrupción metabólica fetal. En sangre de cordón umbilical se ha apreciado mayor resistencia a insulina, así como han sido evidentes un peso fetal y/o adiposidad elevados tras la exposición a diabetes gestacional y/u obesidad intraútero (43).

Básicamente, el feto recibe señales maternas en forma de nutrientes, hormonas y oxígeno. Los cambios derivados de la resistencia a insulina propia de toda gestante estructuran una unidad fetoplacentaria definida por el mencionado excedente de nutrientes. Contribuye a la resistencia a insulina la secreción placentaria de hormonas diabetógenas como el factor de crecimiento placentario, lactógeno, progesterona y cortisol. La resistencia a la insulina, y por ende el ambiente diabetógeno, se exagera en la gestante obesa. Como ocurre en la madre, el amplio abastecimiento se refleja en el tejido graso fetal, que no en la masa magra. Al adipocito saturado en el feto contribuyen, en espejo, la mayor disponibilidad no sólo de glucosa sino también de lípidos, y en particular de ácidos grasos libres (AGL). La lipoproteín-lipasa fetal va a esterificar los AG en triglicéridos que se depositan en el adipocito y cuya fuente es diversa, a saber: la circulación directa, a su vez función de la trigliceridemia materna y la actividad lipoproteín-lipasa placentaria; lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); la hiperglucemia, el transporte de glucosa y síntesis lipídica *de novo* vía sintetasa de ácidos grasos y acetil-coenzima A carboxilasa como enzimas limitantes y estimuladas por la hiperinsulinemia. Este ambiente metabólico podría anticipar el conjunto de alteraciones crónicas propias de la edad adulta, y que por ende no se manifiesten hasta décadas después en forma de obesidad, disglucosis, hipertensión y otros procesos de riesgo cardiometabólico.

Previa a la etapa adulta, consecuencia imparable de ese ambiente metabólico a medio plazo es la obesidad infantil. El *Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus* advirtió del riesgo de obesidad infantil ligado a la DG y obesidad maternas (176). El 10% de los niños menores de 15 años son obesos en el mundo, ascendiendo en EEUU desde los años 80 y estabilizándose en 1999 la tasa de obesidad infantil en un 17%. El incremento llama la atención en países en vías de desarrollo, donde sigue siendo exponencial. En consecuencia, y del mismo modo que DG y obesidad se asocian a un peso neonatal elevado, ambos factores parecen tipificar el estado ponderal y la homeostasis glucídica del niño, adolescente y adulto (50, 114, 177). Si nos circunscribimos a la gestante, alteraciones como la disglucosis, el depósito graso en exceso y la hipertensión gestacional, comunes a diabetes y obesidad, pueden interpretarse como un preludio o matriz de diabetes y

síndrome metabólico que por tanto se gestó, al mismo tiempo, en la mujer y en la descendencia.

En resumen, es lógico pensar que DM2 y obesidad, panorama constante en la madurez, tengan su simiente en la DG y el peso excesivo de las gestantes. Aunque la DG clásicamente se ha catalogado como de “menor riesgo” en comparación con la diabetes pregestacional, hoy son conocidas sus consecuencias de relevancia a corto, medio y largo plazo, en forma de complicaciones obstétricas, neonatales y maternas posparto. La evidencia es, asimismo, creciente para la obesidad materna. La anticipación del riesgo y su ponderación en la gestante con DG es clave para adecuar la intervención en cada caso y de acuerdo con las circunstancias presentes. De perfilarse y definirse la actuación idónea para diferentes patrones y, en consecuencia, invertirse el previsible riesgo, la adversidad metabólica en las mujeres gestantes constituiría una oportunidad irrepetible para frenar la pandemia “diabesogénica” generada en la sociedad.

## 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. JUSTIFICACIÓN

La diabetes gestacional (DG) es una forma de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) latente que se manifiesta en el embarazo. Si el principal factor de riesgo de DM2 es la obesidad, de modo análogo, el incremento progresivo de la incidencia de diabetes gestacional DG refleja, en alto grado, el creciente desarrollo de obesidad en mujeres en edad reproductiva. Favorecido por la resistencia a insulina propia de la gestación, exacerbada por un peso excesivo de la mujer, la DG expone una disfunción beta pancreática subyacente.

Las variables glucémicas y ponderales de la mujer pueden influir, en su forma aislada, con diferentes, o con desconocidas, o con una agrupación de complicaciones del embarazo y posparto según las aproximaciones referidas con anterioridad. En la progresión del embarazo, tanto la DG como la obesidad previa a la gravidez condicionan el curso obstétrico. El desarrollo de hipertensión gestacional, preclampsia y una mayor frecuencia de cesáreas son las complicaciones obstétricas que destacan en relación con ambos trastornos metabólicos de la gestante. La influencia del control glucémico es desconocida y el efecto de la ganancia ponderal, cuestionado.

El ambiente intrauterino del contexto se caracteriza por una sobreabundancia de nutrientes, originada en la doble vía de la DG y obesidad maternas. Se describe un riesgo de malformaciones congénitas y mortalidad perinatal ligado a ambos condicionantes. La consecuencia más inmediata y frecuente es, no cabe duda, el desarrollo de un peso fetal elevado. Factores relevantes sobre el peso elevado neonatal parecen ser la glucemia basal al diagnóstico de la DG y el índice de masa corporal (IMC) maternos, aunque tal vez influya el control glucémico y se apunta a un efecto de la ganancia ponderal de la madre. Debido a un peso elevado fetal es posible una distocia por desproporción feto-pélvica, que puede conllevar un traumatismo y la pérdida del bienestar fetal entre otros. Tras el parto, no es anecdótico que el neonato



presente alteraciones metabólicas; destaca la hipoglucemia y se asocian asimismo la hipocalcemia, hiperbilirrubinemia y poliglobulia secundarias a la hipoxia e inmadurez relativa. El neonato grande es más proclive a las metabolopatías agudas debido a su mayor insulinemia y porque, pese al mayor tamaño, es metabólicamente inmaduro cuanto menos a nivel hepático, paratiroideo y respiratorio. Cabe por tanto la persistencia de un distrés respiratorio neonatal, la interurrencia de una sepsis y/o el ingreso en una unidad de cuidados críticos, consecuencias conocidas de la DG y, tal vez, aunque menos estudiadas, de la obesidad materna. La evolución de la glucemia y el peso en la gestante pueden suponer un riesgo añadido.

Si bien se alude, con ingente énfasis, a la DG y obesidad maternas como simientes de la obesidad, DM2 y riesgo cardiometabólico precoces en la infancia, adolescencia y juventud, es bien sabido que, en la madre, la condición de DG previa supone un riesgo de DM2 y cardiometabólico adicional al de mujeres sin DG. Tras el parto, la reversibilidad de la resistencia a insulina y de la disfunción beta pancreática pudiera depender del peso materno. Prosigue un grado mayor de disrupción homeostática o disglucosis posparto, la cual se asocia con la gravedad de la DG al diagnóstico, aunque la influencia de otros parámetros glucémicos y ponderales está menos definida. En qué forma y medida participe, no sólo la glucemia, sino también el peso materno, sobre el grado de IMC, cintura, niveles lipídicos, tensión arterial y síndrome metabólico posparto son cuestiones adicionales a desentramar.

## **2. 2. HIPÓTESIS**

### **2.2.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL**

En el contexto de la diabetes gestacional, la glucemia y/o el peso maternos pueden repercutir sobre el curso obstétrico en forma de trastornos hipertensivos de la gestante y un incremento de las cesáreas; sobre el neonato pueden traducirse en un peso elevado, malformaciones congénitas, mortalidad y complicaciones agudas al nacer como son la hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, poliglobulia, distrés respiratorio, sepsis y traumatismo del parto; asimismo glucemia y peso de la grávida pueden prolongar su efecto al posparto e influir el metabolismo materno en diferentes ángulos: la resistencia a insulina y el déficit de su secreción, la disglucosis materna en grados variables, el peso y sus alteraciones, la cintura, los niveles de las fracciones lipídicas y de tensión arterial y la presencia de síndrome metabólico. La cuestión que se plantea es si la glucemia y/o el peso maternos se relacionan con cada una de estas complicaciones, y de ser así, en qué medida afectan al resultado de la gestación cuando se valoran con simultaneidad en mujeres con diabetes gestacional.

### **2.2.2. HIPÓTESIS OPERATIVA**

La glucemia, el peso materno y la evolución de ambos parámetros ejercen un efecto que puede ser independiente, y al menos aditivo, sobre varias complicaciones en el transcurso de la gestación, el neonato y el posparto de mujeres con diabetes gestacional.

### **2.2.3. HIPÓTESIS ESTADÍSTICA**

La glucemia al diagnóstico de la diabetes gestacional (DG), el control glucémico, el índice de masa corporal previo al embarazo y la ganancia del peso durante la gestación con DG, así como las interacciones entre éstos, se asocian

( $H_1$ ) o no ( $H_0$ ) de forma significativa ( $p < 0,05$ ) con: complicaciones obstétricas como son el trastorno hipertensivo del embarazo y la cesárea; morbilidad neonatal referida a peso elevado del neonato, malformaciones congénitas, mortalidad perinatal y un conjunto de estas complicaciones y las agudas del neonato en el contexto de la DG: hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, distrés respiratorio, sepsis y/o traumatismo del parto; alteraciones metabólicas de la madre en el posparto inmediato, como son diferencias en la resistencia y secreción de insulina, disglucosis y peso excesivo en sus diversas formas, así como niveles de lipoproteínas, tensión arterial y presencia de síndrome metabólico.

La magnitud o fuerza de asociación entre cada parámetro, glucémico y/o ponderal, y cada resultado, difiere y es mensurable en forma de *odds ratio* (OR) o de coeficiente de determinación (R) en el caso de modelos estadísticos lineales. El impacto relativo de las variables que influyan sobre cada resultado adverso, se estima a partir de la *odds ratio* y se expresa como riesgo atribuible porcentual (RAe%). La capacidad predictora de los factores que, en su conjunto, influyen sobre una complicación, se cuantifica en área bajo la curva de características operativas del receptor (COR) o del cuadrado de R ( $R^2$ ) en el caso de modelos lineales.

## 2.3. OBJETIVOS

Abordamos el estudio conjunto de varios parámetros glucémicos y ponderales en mujeres con diabetes gestacional de nuestra población. La influencia relativa de los *status* glucémico y ponderal materno, y de la evolución de ambos, sobre diversos resultados adversos son los objetivos de esta tesis y se concretan en:

1. Valorar la asociación y la influencia relativa de diferentes parámetros glucémicos y ponderales de mujeres con diabetes gestacional sobre las siguientes complicaciones obstétricas: trastorno hipertensivo del embarazo y cesárea.
2. Calcular la asociación y la influencia relativa de diferentes parámetros glucémicos y ponderales de mujeres con diabetes gestacional sobre la morbilidad neonatal, en particular sobre el peso elevado del neonato, malformaciones congénitas, mortalidad perinatal y el conjunto de éstas con otras complicaciones como son la hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, distrés respiratorio, sepsis y/o traumatismo intraparto.
3. Analizar la asociación y la influencia relativa de diferentes parámetros glucémicos y ponderales de mujeres con diabetes gestacional sobre la situación metabólica materna en el posparto inmediato caracterizada por la resistencia y secreción de insulina, disglucosis y sus formas, índice de masa corporal y grados, cintura, niveles de fracciones lipídicas, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

### **3. PACIENTES Y METODOLOGÍA**

#### **3.1. DISEÑO**

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohortes (cohortes históricas) en el Hospital Universitario La Paz de Madrid (España), centro de tercer nivel asistencial. El periodo de estudio comprendió los años de 1987 a 2008.

#### **3.2. PACIENTES**

Se incluyeron todas las mujeres con diagnóstico de diabetes gestacional (DG) y gestación única procedentes de las áreas sanitarias 4, 5 y 6 de la Comunidad de Madrid entre los años 1987 y 2008. Dicho muestreo consecutivo englobó a 2568 gestantes.

Criterios de inclusión:

- Mujeres adultas en edad reproductiva, embarazadas y con diagnóstico de diabetes gestacional.
- Seguimiento en la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital La Paz.

Criterio de exclusión:

- Gestaciones múltiples.

Criterios de retirada del estudio:

- La no asistencia a una primera revisión posparto en la Unidad de Diabetes para la valoración metabólica global de la mujer.
- La no realización de una sobrecarga oral del glucosa (SOG) de 75 g tras el parto para el estudio de disglucosis.

Tras el término del embarazo evaluamos a todas las mujeres que asistieron a una primera revisión posparto (N=1659, 64,6% de la muestra inicial).

A través de la historia clínica, tuvimos acceso a datos de la SOG de 75 g posparto hasta de 2051 mujeres (79,9% de la muestra).

Criterios éticos:

- Este proyecto fue aprobado por la Comisión de Investigación y el Comité Ético del Hospital. Se siguieron las normas de buena práctica clínica y los principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos establecidos por la *World Medical Association* (178) en la declaración de Helsinki.

### 3.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

En la práctica habitual, el diagnóstico de diabetes gestacional se lleva a cabo de forma ambulatoria, por lo general en el Centro de Especialidades que corresponda a cada caso. La secuencia a seguir se describe a continuación. En primer lugar se realiza un test de despistaje que consiste en la determinación de la glucemia en plasma venoso una hora tras la ingesta de 50 g de glucosa anhidra e independientemente de la toma de alimentos. Se acepta como resultado positivo una cifra de glucemia  $\geq 140$  mg/dl. Este test de cribado o prueba de O'Sullivan tiene lugar de forma universal en el segundo trimestre (semanas 24<sup>a</sup>-28<sup>a</sup> de gestación) en todas las gestantes no diagnosticadas previamente. El despistaje precoz se indica en el primer trimestre si existen antecedentes de alto riesgo, considerados como tales:

- la edad  $\geq 35$  años;
- la obesidad (índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/ m<sup>2</sup>);
- los antecedentes personales de DG u otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado;
- los resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DG no diagnosticada como puede ser el antecedente de macrosomía;
- la historia familiar de diabetes *mellitus* en primer grado.

Cuando la prueba de O'Sullivan resulta positiva se procede a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de una sobrecarga oral de glucosa. En gestantes no estudiadas o con el estudio negativo que desarrollan complicaciones característicamente asociadas a la DG (macrosomía fetal) se realiza directamente la SOG obviando la prueba de despistaje. Es requisito el ayuno previo de 8 a 14 horas. La prueba consiste en la administración oral de 100 g de glucosa en un vehículo acuoso de 300 ml y extracciones de sangre venosa para glucemia basal y tras 1, 2 y 3 horas. La mujer debe permanecer sentada y sin fumar.

El diagnóstico de DG se rige por los criterios del *National Diabetes Data Group* (NDDG) (179) y se fundamenta en el hallazgo de dos o más puntos de la curva que igualen o superen los siguientes valores:

Glucemia basal: 105 mg/dl

Glucemia 1 h: 190 mg/dl

Glucemia 2 h: 165 mg/dl

Glucemia 3 h: 145 mg/dl.

Durante el periodo que abarcó el estudio, una vez diagnosticada la DG el seguimiento tuvo lugar en la Unidad de Diabetes y Embarazo, de forma conjunta por obstetra y diabetólogo, y se llevó a cabo de forma pormenorizada de acuerdo con los criterios establecidos por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) (33). En la historia clínica se recogieron de forma sistemática los siguientes datos de interés para el análisis:

- edad materna en la primera visita
- historia de hipertensión arterial previa a la gestación
- historia de macrosomía fetal previa, definida la macrosomía como peso neonatal igual o superior a 4000 g;
- historia de recién nacido pretérmino, es decir, de edad gestacional (EG) inferior a las 37 semanas, en una gestación previa;
- abortos o pérdidas fetales que se hubiesen dado con anterioridad a la semana 22 en gestaciones previas, considerados de repetición si el número fue de 3 ó superior;
- malformaciones congénitas previas;

- mortalidad perinatal previa;
- paridad definida como número de gestaciones previas con alumbramiento;
- historia de diabetes en familiares de primer grado;
- diabetes gestacional previa;
- edad gestacional al diagnóstico de la DG.

El antecedente de tabaquismo, entendido como cualquier grado de consumo de tabaco durante la gestación o de forma inmediatamente previa, quedó reflejado en la historia de 1664 mujeres de la muestra total.

Las mujeres recibieron la educación terapéutica precisa para su tratamiento en la Unidad de Diabetes. Se instauró un tratamiento nutricional cuyo contenido calórico se adecuó al IMC basal (20 kg/m<sup>2</sup> o inferior, 20-25 kg/m<sup>2</sup> y 30 kg/m<sup>2</sup> o superior) y a la actividad física (sedentaria, moderada, intensa) oscilando de 25 a 50 kcal/kg/d según las necesidades y vigilando que no apareciera cetonuria. Los principios inmediatos se distribuyeron según las siguientes proporciones: 50% de carbohidratos, 20% de proteínas y 30% de grasas con predominio de monoinsaturadas. La práctica de ejercicio físico moderado diario (pasear durante una hora) se recomendó asiduamente.

Las pacientes aportaron los valores de automedición de glucemia capilar obtenida pre y dos horas posprandial a días alternos. Para ello fueron provistas de un medidor homologado.

Los objetivos de control glucémico se cifraron en valores máximos de 95 mg/dl para la glucemia basal y 120 mg/dl dos horas posprandial. El tratamiento con insulina se inició cuando los objetivos se sobrepasaron en al menos dos ocasiones una vez transcurridas las dos primeras semanas de dietoterapia. En la toma de esta decisión participó la valoración ecográfica del crecimiento fetal.



### 3.3.1. PARÁMETROS REFERIDOS A LA GLUCEMIA Y AL PESO MATERNOS

Se consideraron las siguientes mediciones relativas a la gravedad de la DG al diagnóstico y al control glucémico.

#### 3.3.1.1. Gravedad de la diabetes gestacional medida según:

**a) Glucemia basal (GB) (mg/dl) de la curva diagnóstica.** Como punto de corte en el análisis consideramos una GB igual o superior a 105 mg/dl, valor que se incluye entre los criterios definitorios de DG del NDDG.

**b) Área bajo la curva (ABC) (mg/dl · min<sup>-1</sup>) diagnóstica** calculada mediante el método trapezoidal (180):

$$ABC = (\text{glucemia } 0' + 2 \text{ glucemia } 30' + 2 \text{ glucemia } 120' + \text{glucemia } 180') / 2$$

El punto de corte considerado en el análisis fue igual o superior al percentil (P) 75 de la distribución para la muestra, equivalente a 537,5 mg/dl · min<sup>-1</sup>.

#### 3.3.1.2. Control metabólico de la diabetes gestacional medido según:

**a) Hemoglobina glicada A1c (A1c) (%).** El mal control glucémico se definió como una hemoglobina glicada  $\geq 5,4\%$  durante el tercer trimestre (P75).

#### 3.3.1.3. Estado ponderal basal según:

**a) El Índice de Masa Corporal (IMC),** calculado como el peso en kg dividido por la talla en metros al cuadrado (kg/m<sup>2</sup>). El sobrepeso previo a la gestación se definió como un IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad como un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (3).

#### 3.3.1.4. Control ponderal valorado según:

**a) La ganancia ponderal en la gestante (GP),** medida como ratio de ganancia respecto a lo recomendado. Se estableció como excesiva de acuerdo con las guías actualizadas por el *Institute of Medicine* (IOM) (64) en el año 2009. Dichas guías recomiendan un intervalo de ganancia óptimo para cada intervalo de IMC basal (tabla 1). El ratio resultante entre la ganancia ponderal y la media del intervalo de ganancia óptima fue considerado como variable continua. El límite superior del intervalo de ganancia recomendada fue considerado como punto de corte en el análisis efectuado.

Tabla 1. Recomendaciones relativas a la ganancia ponderal adecuada en la gestante según las guías IOM (Institute of Medicine)

<b>IMC previo a la gestación</b>	<b>Ganancia ponderal total (kg)</b>
Bajo peso (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> )	12,5 – 18
Peso normal (18,5 – 24,9 kg/m <sup>2</sup> )	11,5 – 16
Sobrepeso (25,0 – 29,9 kg/m <sup>2</sup> )	7 – 11,5
Obesidad (≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	5 – 9

### 3.3.2. PARÁMETROS OBSTÉTRICOS

**3.3.2.1. Hipertensión arterial (HTA) gestacional y/o preeclampsia**, definida como una tensión arterial sistólica ≥ 140 y/o diastólica ≥ 90 mmHg repetida al menos en dos ocasiones, detectada a partir de la semana 20<sup>a</sup> de gestación y denominada preeclampsia si se objetivó proteinuria ≥ 300 mg/24 h.

**3.3.2.2. Primera cesárea.** El antecedente de cesárea previa fue criterio de exclusión cuando se evaluó el riesgo de cesárea.

La gestación finalizó a término siempre que la evolución obstétrica fuese adecuada y preferiblemente vía vaginal salvo indicaciones específicas, entre otras la pérdida de bienestar fetal, macrosomía, desproporción cefalo-pélvica, fracaso de la inducción, malpresentación fetal, placenta previa o iteración.

En gestantes tratadas con insulina durante el parto se administraron suero glucosado e insulina vía intravenosa mediante bomba de infusión y a dosis ajustadas según la glucemia capilar.

### 3.3.3. PARÁMETROS NEONATALES

En el recién nacido se valoraron los parámetros habituales siendo de interés para el estudio los siguientes: el peso neonatal, la presencia de malformaciones congénitas, *exitus* perinatal, la medición de glucemia, calcemia, bilirrubinemia y hematocrito; la existencia de síndrome de distrés respiratorio, sepsis y traumatismo intraparto.

#### 3.3.3.1. Peso del recién nacido:

**a) Índice Ponderal Fetal (IPF)**, calculado como peso del recién nacido (RN) / P50 del peso por edad gestacional y sexo estandarizado para la población española en las tablas de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) (181).

**b) Peso elevado para la edad gestacional (PEEG) (g)**, que se define como un peso superior al P90 correspondiente a la edad gestacional y al sexo de acuerdo con las tablas mencionadas.

**3.3.3.2. Malformaciones congénitas (MC) graves y/o leves**, definidas como graves las causantes de un defecto físico-psíquico limitante para la vida por causar una alteración funcional o cosmética significativa, o bien las que requieran cirugía; son malformaciones menores aquellas que no provocan un trastorno médico o cosmético serio y se dan en menos del 4% de la población general (119).

**3.3.3.3. Mortalidad perinatal**, es decir, acontecida entre el fin de la vigésima segunda semana de gestación y el séptimo día posterior al nacimiento según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10).

**3.3.3.4. Conjunto de complicaciones perinatales** incluyendo recién nacido PEEG, malformaciones congénitas, *exitus* perinatal, hipoglucemia (glucemia < 40 mg/dl), hipocalcemia (calcemia < 7 mg/dl), poliglobulia (hematocrito central venoso > 65%, número de hematíes > 6 millones o hemoglobina > 20 g/dl), hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 12 mg/dl), distrés respiratorio, sepsis y/o traumatismo intraparto.

### 3.3.4. PARÁMETROS MATERNOS POSPARTO

Al término de la gestación se recomendó a la madre el mantenimiento de hábitos de vida saludables en cuanto a la dieta y ejercicio físico. Se concertó una primera revisión posparto tres meses tras el término o al finalizar la lactancia materna en su caso. El estado y riesgo metabólico y cardiovascular de las mujeres fue evaluado durante dicha revisión posparto según se describe a continuación.

**3.3.4.1. Resistencia a insulina (RI)**, valorada indistintamente mediante dos variables:

a) **Insulinemia basal ( $\mu$ U/ml).**

b) **Índice HOMA-R** (*Homeostasis Model Assessment*) (182) según la fórmula:

$$\text{HOMA-R} = (\text{insulina } 0' \cdot \text{glucosa } 0' \cdot 0,05551 / 22,5)$$

\*insulinemia  $\mu$ U/ml

\*glucemia mg/dl

**3.3.4.2. Secreción de insulina**, valorada mediante:

a) **Índice HOMA-B** (182) según la fórmula:

$$\text{HOMA-B} = 20 \cdot \text{insulina } 0' / (\text{glucosa } 0' \cdot 0,05551 - 3,5)$$

\*insulinemia  $\mu$ U/ml

\*glucemia mg/dl

b) **Índice insulinogénico (IS)** (183), calculado como:

Índice insulinogénico =

$$= (\text{insulina } 30' - \text{insulina } 0') / (\text{glucosa } 30' - \text{glucosa } 0')$$

**3.3.4.3. Disglucosis posparto:**

a) **Existencia de prediabetes o diabetes** indistintamente. Se entiende como prediabetes o riesgo de diabetes la presencia de glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o ambas situaciones de forma conjunta.

b) **Glucemia basal alterada (GBA)**, definida como igual o superior a 100 y menor de 126 mg/dl (184).

- c) **Intolerancia a la glucosa (ITG)** si la glucemia a los 120' es igual o superior a 140 y menor de 200 mg/dl tras SOG de 75 g (185).
- d) **Ambas situaciones de riesgo de diabetes, GBA e ITG**, presentes con simultaneidad.
- e) **Existencia de diabetes *mellitus* (DM)** según los criterios establecidos por la *American Diabetes Association* (ADA) (185) y vigentes: glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl y/o glucemia  $\geq 200$  a las dos horas de la sobrecarga oral de 75 g de glucosa.

#### 3.3.4.4. IMC posparto

- a) **IMC posparto** en cada categoría de análisis.
- b) **Existencia de sobrepeso u obesidad** indistintamente, según definidos.
- c) **Existencia de sobrepeso.**
- d) **Existencia de obesidad.**

#### 3.3.4.5. Cintura posparto medida según la descripción previa.

#### 3.3.4.6. Metabolismo lipídico en el posparto, considerando las siguientes fracciones lipídicas:

- a) **LDL-colesterol** (mg/dl) calculado mediante la fórmula de Friedwald:  

$$\text{Colesterol LDL} = \text{Colesterol Total} - \text{Colesterol HDL} - (\text{Triglicéridos} / 5)$$
 \*Colesterol Total, Colesterol HDL y Triglicéridos en mg/dl.  
 La trigliceridemia < 400 mg/dl fue un requisito previo al cálculo, dada la inexactitud de la fórmula en caso de hipertrigliceridemia marcada (186).
- b) **HDL-colesterol** (mg/dl).
- c) **Trigliceridemia** (mg/dl).

#### 3.3.4.7. Hipertensión arterial (HTA) posparto considerada como tensión arterial sistólica $\geq 140$ y/o diastólica $\geq 90$ mmHg y/o reciente inicio de tratamiento antihipertensivo según los criterios *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) (187).

**3.3.4.8. Síndrome metabólico (SM)** cuya definición adoptó los criterios NCEP-ATPIII revisados en 2005 (188). Según la misma se denomina síndrome metabólico a la conjunción en la persona de al menos tres factores entre los cinco siguientes:

- Perímetro de la cintura > 88 cm en las mujeres.
- Trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dl o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.
- HDL < 50 mg/dl en las mujeres.
- Presión arterial sistólica  $\geq 130$  y/o diastólica  $\geq 85$  mmHg o tratamiento farmacológico de la hipertensión.
- Glucemia en ayunas  $\geq 100$  mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

### **3.3.5. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS DE COMPARACIÓN**

Si bien contemplamos el posible efecto de los estados glucémicos y ponderal maternos medidos a través de las variables descritas en su forma continua, para las mismas consideramos categorías a partir de los puntos de corte definidos con anterioridad y con el fin de facilitar la interpretación y aplicación de los resultados en la práctica clínica. Configuramos así los siguientes grupos de mujeres con DG:

- Glucemia basal al diagnóstico de la DG  $\geq 105$  mg/dl vs. < 105 mg/dl.
- Área bajo la curva al diagnóstico  $\geq P75$  ( $537,5 \text{ mg/dl} \cdot \text{min}^{-1}$ ) vs. < P75.
- Mal control glucémico ( $A1c \geq P75$  (5,4%)) vs. buen control ( $A1c < P75$ ).
- Sobrepeso u obesidad ( $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) vs. normopeso<sup>1</sup> ( $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ ).
- Obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) vs. no obesidad<sup>1</sup> ( $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ).
- Ganancia ponderal excesiva (guías IOM) vs. adecuada.

Estos grupos fueron comparados entre sí respecto a cada parámetro materno-neonatal descrito cuando se efectuó el análisis estadístico. <sup>1</sup>Las categorías “sobrepeso u obesidad” y “obesidad” comparadas respectivamente con “normopeso” y “no obesidad” fueron objeto del análisis bivalente. En el

análisis multivariante se consideraron directamente tres categorías del IMC: sobrepeso y obesidad comparadas, respectivamente, con normopeso.

### **3.3.6. DETERMINACIONES FÍSICAS**

Las gestantes fueron directamente interrogadas sobre el peso previo a la gestación en la primera visita prenatal. Una enfermera midió la talla y el peso en este momento. El peso y la tensión arterial fueron monitorizados en las visitas subsiguientes hasta el término del embarazo.

La tensión arterial se midió en posición sentada y en reposo, usando un manguito de tamaño adecuado a la circunferencia del brazo. La primera y la quinta fase de los sonidos de Korothoff fueron utilizados para medir las cifras respectivas de tensión arterial sistólica y diastólica. En caso de tensión arterial mayor o igual a 130 y/o 90 mmHg se procedió a nueva toma tras un intervalo aproximado de cinco minutos, tomando el valor medio de las dos determinaciones.

En la revisión posparto, la antropometría y exploración tuvo por objeto la valoración del riesgo metabólico y cardiovascular. Enfermería especialmente entrenada midió de forma sistemática el peso, perímetros de cintura y cadera y la tensión arterial. La cintura se midió con el torso desnudo, abdomen relajado y los pies juntos. Se utilizó una cinta métrica estándar extendida en torno a la cintura a nivel medio entre la 10ª costilla y la espina ilíaca anterosuperior. La circunferencia de cadera tomó como referencia la protrusión mayor de los glúteos y los trocánteres femorales. La tensión arterial se determinó como se ha descrito.

### **3.3.7. DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS**

La hemoglobina A1c se determinó con periodicidad mensual en la gestante mediante cromatografía líquida de alta resolución por intercambio

iónico (HPLC, Diamat Bio-Rad, Richmond, California, EEUU). La separación cromatográfica de la A1c se realizó en un autoanalizador *Variant* (Bio-Rad) que utiliza una columna de intercambio catiónico. Dicha separación está optimizada para eliminar interferencias o variantes de hemoglobina. Las hemoglobinas separadas son detectadas mediante cambios de absorbancia a 415 nm. El área de la A1c es calculada utilizando el algoritmo *Exponentially Modified Gaussian* (EMG) y los resultados expresados como porcentaje con respecto a la hemoglobina total. La precisión analítica obtenida para muestras normales y patológicas se determinó utilizando controles Lyphochek (Bio-Rad); el método de determinación fue constante en el periodo del estudio; los siguientes coeficientes de variación (CV) correspondieron a los kits utilizados en 2008: intraensayo de 1,37% y 0,99% para niveles de A1c de 5,46% y 9,36% respectivamente, e interensayo de 2,18% y 1,51% para niveles de A1c de 5,48% y 9,47%.

Finalizado el seguimiento del embarazo, en la primera revisión posparto se evaluó la tolerancia glucídica mediante la SOG de 75 g que se aplica habitualmente a la población no gestante y que consta de determinaciones de glucemia en los tiempos 0', 30', 60' y 120'. La glucemia se cuantificó en suero por el método enzimático de la hexoquinasa. Las gestantes con glucemia basal  $\geq 140$  mg/dl fueron diagnosticadas de diabetes *mellitus* y dispensadas de la curva. A partir de 1998 y atendiendo a los nuevos criterios de la ADA esta cifra descendió a 126 mg/dl, cifra que consideramos diagnóstica de diabetes posparto en todas las gestantes en el análisis estadístico a efectos prácticos.

Adicionalmente se cuantificaron los valores de insulinemia mediante un método inmunométrico en los tiempos basal y 30' de la SOG. Tras ayuno nocturno se determinaron la trigliceridemia, colesterolemia total y HDL-colesterol. Los lípidos se midieron en suero mediante un método enzimométrico y posterior electroforesis para diferenciar las partículas lipídicas.



### 3.4. ANÁLISIS

A continuación se relatan, de modo ordinal, los pasos seguidos en el análisis de la cohorte con diabetes gestacional.

#### 3.4.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases electrónicas Pubmed, Embase, Cochrane y Medes. Se corroboró la expresión de búsqueda de acuerdo con el vocabulario Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH). Los términos más destacados que identificaron los artículos de relevancia fueron “obesidad” y “diabetes gestacional” adicionados en la estrategia. Se limitó la búsqueda a estudios en humanos. Se revisaron las referencias de los artículos de revisión y los estudios individuales considerados de mayor interés.

Con el fin de evaluar la calidad y consistencia de los datos publicados se aplicó la metodología de lectura crítica de estudios de cohortes detallada en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA) (189). Se consideraron preferiblemente estudios en mujeres con diabetes gestacional y con un tamaño muestral (N) de 81 o superior para evaluar el peso neonatal elevado, variable de referencia por ser la más analizada en estudios previos. No se tuvo constancia de estudios que compilaran y compararan los parámetros objeto del presente. Los artículos seleccionados de este modo fueron la base comparativa con nuestro análisis. Las referencias incluidas en el último apartado de la tesis se adscriben al estilo de citación de la *National Library of Medicine* (NLM) a partir de 2007 y de acuerdo con los requisitos de uniformidad para textos biomédicos revisados por el *International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE).

El tamaño muestral se basó en la proporción de RN PEEG, como variable de referencia, que fue de un 14,5% según Ricart *et al.* (31) en nuestro medio, resultado que sería detectado en una muestra de 81 mujeres con una potencia del 80% y un nivel de significación del 5%.

### **3.4.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO**

Los datos de las mujeres incluidas se recogieron en una base en formato *Statistical Package for the Social Sciences* versión 11 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, EEUU) para su posterior tratamiento estadístico.

Se procedió en primer lugar a un análisis exploratorio de los datos una vez tabulados. En las variables continuas se comprobó la congruencia de los valores extremos con la medición efectuada así como la distribución normal reflejada en histogramas. De no darse la distribución normal, se efectuó la transformación logarítmica de la variable. Se obtuvieron las medidas de frecuencia y dispersión correspondientes.

A continuación se analizaron las posibles diferencias entre la muestra global, constituida por mujeres seguidas durante el embarazo a causa de la diabetes gestacional, y las mujeres que posteriormente acudieron a la revisión posparto. Se compararon las características basales y además las variables predictoras del estudio y otros posibles factores de riesgo con el objeto de detectar un posible sesgo de selección de aquellas que acudieron a revisión una vez terminada la gestación. Cuando se detectó una diferencia que pudiese llevar a error, se indagaron las hipótesis de “mejor” y “peor” descripción posible de las mujeres perdidas en cuanto a esa característica discordante con el objeto de detectar desviaciones respecto al análisis de los datos objetivos.

### **3.4.3. ESTUDIO BIVARIANTE**

Se compararon los grupos de gestantes definidos en la metodología (apartado 3.3.5). Las comparaciones entre variables dependientes cuantitativas continuas se realizaron mediante pruebas paramétricas, utilizando la t de Student en la comparación de dos grupos. Las comparaciones entre variables cualitativas se efectuaron mediante la prueba  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si  $N < 20$ , o si algún valor en la tabla de valores

esperados fue  $< 5$ ). Cuando se utilizó la  $\chi^2$  se aplicó la corrección de Yates. La significación estadística se estableció si  $p < 0,05$  en cualquier tipo de análisis.

La evaluación del análisis bivalente consignó ciertos parámetros como predictores de los resultados con una mayor fuerza de asociación, los cuales fueron incluidos en modelos de regresión múltiple junto con factores de control y posibles de confusión seleccionados en cada modelo.

El fin de la selección de las variables a introducir en los modelos finales y de la agrupación de resultados discretos en dicotómicos fue controlar el error alfa o probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando es verdadera, error que potencialmente se incrementa en la medida de la multiplicidad de las comparaciones efectuadas.

#### **3.4.4. ESTUDIO MULTIVARIANTE**

Se efectuaron análisis de regresión lineal múltiple en el caso de variables dependientes continuas y regresión logística múltiple para variables resultado discretas establecidas como dicotómicas.

Se realizaron varios modelos multivariantes con el fin de identificar los factores que definitivamente se asociaron de forma independiente con la variable dependiente, así como la magnitud de su efecto. Para ello se utilizó un método *forward stepwise* o por pasos hacia delante, ofreciendo al modelo aquellas variables que resultaron significativas en el análisis bivalente y las que podrían actuar como variables de confusión. También se exploraron las posibles interacciones entre predictoras independientes, introduciéndolas en el modelo por pasos. Un primer modelo contempló el efecto de las variables objeto de estudio tomadas como continuas. Un segundo modelo incluyó las variables con efecto independiente en la forma dicotómica que hemos definido en los grupos de comparación. Los resultados se resumieron en tablas mostrando el número de casos que el programa estadístico tomó en cada regresión, así como las variables finalmente incluidas en los modelos predictores, junto con su

coeficiente  $\beta$ , la significación estadística y el término  $e^\beta$ , que representa la magnitud de su efecto ajustado por el resto de variables, expresado en forma de *odds ratio* (OR).

### 3.4.5. MEDIDAS DE IMPACTO Y PREDICTIBILIDAD

Como medidas del impacto relativo se calcularon las fracciones de riesgo atribuible en expuestas (RAe%) a cada factor de riesgo.

Dicho riesgo atribuible en expuestas se calculó para cada factor de riesgo independiente. La estimación se efectuó a partir de los OR ajustados y según la fórmula:

$$RAe\% = (OR - 1) / OR$$

Este parámetro estima el excedente de un resultado adverso, como puede ser el PEEG, que puede ser explicado por la exposición a un factor de riesgo en el grupo de individuos expuestos al mismo. En el caso de variables continuas, el incremento de riesgo obtenido corresponde al incremento en una unidad del parámetro considerado.

En cuanto a la predicción global del riesgo, en modelos de regresión lineal múltiple se obtuvo el porcentaje de variabilidad explicada o cuadrado del coeficiente de determinación ( $R^2$  corregida). A partir de modelos de regresión logística múltiple se calculó su predictibilidad según la curva de características operativas del receptor (COR). El trazo de la curva representa la sensibilidad en función del valor complementario a la especificidad del modelo predictor. Por tanto el modelo ideal correspondería a una línea vertical trazada desde el origen, correspondiente a sensibilidad y especificidad del 100%, y en su defecto, la curva en que confluyan los valores máximos de sensibilidad y especificidad, es decir, visualmente próxima al extremo superior izquierdo o con un área lo más cercana posible al 100%, que sería la máxima capacidad discriminativa del modelo.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES**

Las características de las pacientes se resumen en la tabla 2. Los resultados obstétricos y neonatales se muestran en la tabla 3.

La revisión posparto incluyó 1659 mujeres correspondientes al 64,6% de la muestra inicial y cuyas características basales comparadas con el 35,4% de mujeres no seguidas se reflejan en la tabla 4. La distribución de las variables resultado en el posparto se muestra en la tabla 5.

Las pacientes que no acudieron a la revisión presentaron una menor edad, mayor paridad y una mayor frecuencia de resultados adversos neonatales en embarazos previos y en consonancia con dicha paridad. En cuanto al perfil de riesgo, las mujeres no seguidas tuvieron un índice de masa corporal (IMC) y glucemia basales ligeramente superiores a las seguidas, mientras que a lo largo de la gestación el control glucémico fue mejor en las no seguidas y la evolución ponderal fue similar en ambos grupos.

Tabla 2. Características de las mujeres con diabetes gestacional incluidas en el estudio

N	2568
Edad materna, media $\pm$ DE	32,9 $\pm$ 4,4
Talla materna (cm), media $\pm$ DE	159,6 $\pm$ 5,9
Hipertensión arterial previa a la gestación, N /Total (%)	59 /2336 (2,5)
Tabaquismo*, N /Total (%)	458 /1664 (27,5)
Macrosomía fetal previa, N /Total (%)	178 /2566 (6,9)
Prematuridad previa, N /Total (%)	79 /2564 (3,1)
Abortos de repetición, N /Total (%)	60 /2558 (2,3)
Malformaciones congénitas previas, N /Total (%)	73 /2564 (2,8)
Mortalidad perinatal previa, N /Total (%)	109 /2564 (4,2)
Paridad previa, mediana (rango intercuartílico)	1 (0 - 1)
Historia familiar de diabetes <i>mellitus</i> , N /Total (%)	1501 /2566 (58,5)
Diabetes gestacional previa, N /Total (%)	279 /2564 (2,9)
Edad gestacional al diagnóstico de la DG (semanas), media $\pm$ DE	26,9 $\pm$ 5,5
Glucemia basal de la SOG diagnóstica (mg/dl), media $\pm$ DE	90,5 $\pm$ 14,6
Glucemia basal $\geq$ 105 mg/dl, N /Total (%)	318 /2542 (12,5)
Área bajo la curva de la SOG diagnóstica (mg/dl $\cdot$ min <sup>-1</sup> ), media $\pm$ DE	513,5 $\pm$ 52,0
Área bajo la curva $\geq$ 537,5 mg/dl $\cdot$ min <sup>-1</sup> (P75), N /Total (%)	614 /2482 (24,7)
Hemoglobina A1c (%), media $\pm$ DE	5,1 $\pm$ 0,5
Hemoglobina A1c $\geq$ 5,4% (P75)	499 /2269 (22,0)
IMC previo a la gestación (kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ DE	24,75 $\pm$ 4,67
Sobrepeso u obesidad, N /Total (%)	871 /2351 (37,0)
Obesidad, N /Total (%)	274 /2351 (11,7)
Ganancia ponderal en la gestación (kg), mediana (rango intercuartílico)	9,9 (7 – 12,4)
Ratio de ganancia ponderal, mediana (rango intercuartílico)	0,80 (0,60 – 1,07)
Ganancia ponderal excesiva, N /Total (%)	299 /2023 (14,8)
Edad gestacional a término (semanas), media $\pm$ DE	38,8 $\pm$ 1,2
*Subgrupo (N = 1664).	

Tabla 3. Resultados obstétricos y neonatales en mujeres con diabetes gestacional

N	2568
Hipertensión arterial gestacional y/o preeclampsia, N /Total (%)	175 /2564 (6,8)
Hipertensión arterial gestacional, N /Total (%)	158 /2564 (6,1)
Preeclampsia, N /Total (%)	17 /2564 (0,7)
Primera cesárea, N /Total (%)	394 /2543 (19,7)
Sexo del recién nacido (V-M), N (%)	1388-1115 (54,6-45,4)
Peso del recién nacido (g), media $\pm$ DE	3125,4 $\pm$ 436,3
Índice ponderal fetal, media $\pm$ DE	0,98 $\pm$ 0,14
Peso elevado para la edad gestacional, N /Total (%)	186 /2543 (7,3)
Macrosomía, N Total (%)	57 /2544 (2,2)
Malformaciones congénitas, N /Total (%)	129 /2546 (5,1)
Leves, N (%)	81 (3,2)
Graves, N (%)	48 (1,9)
Cardíacas, N /Total (%)	15 /2546 (0,6)
Sistema nervioso, N /Total (%)	4 /2546 (0,2)
Esqueléticas, N /Total (%)	27 /2546 (1,1)
Genitourinarias, N /Total (%)	51 /2546 (2,0)
Gastrointestinales, N /Total (%)	14 /2546 (0,5)
Otras, N /Total (%)	9 /2546 (0,3)
Múltiples, N /Total (%)	9 /2546 (0,4)
Exitus perinatal, N /Total (%)	7 /2550 (0,3)
Otras complicaciones neonatales, N/Total (%)	571 /2548 (22,4)
Hipoglucemia, N /Total (%)	127 /2544 (5,0)
Hipocalcemia, N /Total (%)	9 /2544 (0,4)
Poliglobulia, N /Total (%)	43 /2544 (1,7)
Hiperbilirrubinemia, N /Total (%)	205 /2544 (8,1)
Distrés respiratorio, N /Total (%)	87 /2544 (3,4)
Sepsis, N /Total (%)	56 /2544 (2,2)
Traumatismo intraparto, N /Total (%)	37 /2544 (1,5)
Presencia de una o más complicaciones perinatales, N /Total (%)	653 /2548 (25,6)

Tabla 4. Características basales de mujeres asistentes y no asistentes a la primera revisión posparto tras el diagnóstico de diabetes gestacional

Parámetros	Pacientes con seguimiento posparto	Pacientes sin seguimiento posparto	p
N (%)	1659 /2568 (64,6)	909 / 2568 (35,4)	
Edad materna, media $\pm$ DE	33,3 $\pm$ 4,1	32,4 $\pm$ 4,9	0,000
Talla materna (cm), media $\pm$ DE	159,8 $\pm$ 5,9	159,1 $\pm$ 5,9	0,016
Hipertensión arterial previa a la gestación, N /Total (%)	33 /1600 (2,1)	26 /736 (3,5)	0,046
Tabaquismo*, N /Total (%)	414 /1517 (27,3)	44 /147 (29,9)	0,499
Macrosomía fetal previa, N /Total (%)	74 /1647 (4,5)	104 /909 (11,4)	0,000
Prematuridad previa, N /Total (%)	31 /1647 (1,9)	48 /909 (5,3)	0,000
Abortos de repetición, N /Total (%)	38 /1645 (2,3)	22 /909 (2,4)	0,748
Malformaciones congénitas previas, N /Total (%)	33 /1645 (2,0)	40 /909 (4,4)	0,001
Mortalidad perinatal previa, N /Total (%)	33 /1647 (2,0)	76 /909 (8,4)	0,000
Paridad previa, media (DE)	0,7 $\pm$ 0,9	1,0 $\pm$ 1,1	0,000
Historia familiar de diabetes mellitus, N /Total (%)	1007 /1647 (61,1)	494 /909 (54,3)	0,000
Diabetes gestacional previa, N /Total (%)	188 /1645 (11,4)	91 /909 (10,0)	0,261
Edad gestacional al diagnóstico de la DG (semanas), media $\pm$ DE	27,0 $\pm$ 4,8	26,8 $\pm$ 6,6	0,546
Glucemia basal de la SOG diagnóstica (mg/dl), media $\pm$ DE	89,1 $\pm$ 13,5	92,9 $\pm$ 16,0	0,000
Área bajo la curva de la SOG diagnóstica (mg/dl $\cdot$ min <sup>-1</sup> ), media $\pm$ DE	511,8 $\pm$ 51,0	516,7 $\pm$ 53,8	0,027
Hemoglobina glicosilada (%), media $\pm$ DE	5,2 $\pm$ 0,4	5,0 $\pm$ 0,6	0,000
IMC previo a la gestación (kg/m <sup>2</sup> ), media $\pm$ DE	24,59 $\pm$ 4,51	25,11 $\pm$ 4,99	0,017
Ganancia ponderal en la gestación (kg), media $\pm$ DE	9,9 $\pm$ 4,2	9,5 $\pm$ 4,4	0,040
Ratio de ganancia ponderal, media $\pm$ DE	0,86 $\pm$ 0,41	0,86 $\pm$ 0,44	0,861
Edad gestacional a término (semanas), media $\pm$ DE	38,9 $\pm$ 1,1	38,6 $\pm$ 1,4	0,000
*Subgrupo (N = 1664).			



Tabla 5. Resultados posparto en pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional

Insulinemia basal ( $\mu\text{U/ml}$ ), mediana (rango intercuartílico)	8,00 (6,00-11,00)
Índice HOMA-R, mediana (rango intercuartílico)	1,84 (1,29-2,79)
Índice HOMA-B, mediana (rango intercuartílico)	90,31 (67,66-129,98)
Índice insulinogénico, mediana (rango intercuartílico)	0,62 (0,40-0,95)
Prediabetes o diabetes posparto, N /Total (%)	739 /2048 (36,1)
Glucemia basal alterada, N /Total (%)	422 /2051 (20,6)
Intolerancia a la glucosa, N /Total(%)	128 /2048 (6,3)
Ambas (GBA e ITG), N /Total (%)	110 /2051 (5,4)
Diabetes mellitus, N /Total (%)	79 /2048 (3,9)
IMC posparto ( $\text{kg/m}^2$ ), media $\pm$ DE	25,68 $\pm$ 4,62
Sobrepeso u obesidad, N /Total (%)	774/ 1659 (46,7)
Sobrepeso, N /Total (%)	520/ 1659 (31,3)
Obesidad, N /Total (%)	257 /1659 (15,5)
Cintura posparto (cm), media $\pm$ DE	81,66 $\pm$ 10,66
LDL-colesterol posparto (mg/dl), media $\pm$ DE	112,51 $\pm$ 31,23
HDL-colesterol posparto (mg/dl), media $\pm$ DE	56,01 $\pm$ 12,47
Trigliceridemia posparto (mg/dl), mediana (rango intercuartílico)	78,00 (59,00-109,00)
Hipertensión arterial posparto, N /Total (%)	179 /1630 (11,0)
Síndrome metabólico (ATP-III), N /Total (%)	155 /1287 (12,0)

## 4.2. RESULTADOS OBSTÉTRICOS

### 4.2.1. HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y/O PREECLAMPSIA

Del total, 59 (2,5%) de las mujeres tuvieron hipertensión arterial (HTA) esencial como antecedente. Detallamos otras patologías presentes con anterioridad a la gestación: un caso de glomerulopatía con enfermedad renal crónica establecida; trece mujeres con hepatopatía previa si bien manifiesta como aumento de transaminasas con funcionalidad conservada y daño hepático de bajo grado o clase A según la clasificación de Child-Pugh; síndrome antifosfolípido sin repercusión orgánica asociada en cinco mujeres. Se diagnosticó infección urinaria en 132 (5,1%) gestantes. Fumaban 478 (28,7%) de las mujeres del subgrupo (N = 1667) que facilitó el dato.

.

El diagnóstico de hipertensión gestacional y/o preeclampsia tuvo lugar en 175 (6,8%) de las gestantes, 17 (0,7%) del total con preeclampsia.

El desarrollo de trastorno hipertensivo del embarazo se asoció con una glucemia basal elevada al diagnóstico de la diabetes gestacional (DG), con el mal control glucémico, el IMC definitorio tanto de sobrepeso como de obesidad y con la excesiva ganancia ponderal (GP) en el análisis bivariante, cuyos resultados y los riesgos estimados en términos de *odds ratio* (OR) se exponen a continuación en la tabla 6.

Ante la posibilidad de asociaciones espúreas entre los parámetros evaluados y otras características de las pacientes relacionadas simultáneamente con la hipertensión, obtuvimos un modelo de regresión logística binaria incluyendo los parámetros estadísticamente significativos en el análisis bivariante junto a la edad materna, existencia de hipertensión arterial previa, paridad e infección urinaria como parámetros de control. Se ajustó por tabaquismo en un modelo paralelo para minimizar las pérdidas en el modelo global.

Resultaron predictores independientes de hipertensión y/o preeclampsia el **control glucémico (A1c) durante el embarazo, el índice de masa corporal y el ratio de ganancia ponderal** (tabla 7). El efecto de la edad y de la hipertensión previa al embarazo atenuaron el efecto crudo de los parámetros objeto de estudio. El tabaquismo guarda una relación inversa con la preeclampsia y así fue objetivada; el ajuste por tabaco modificó de forma positiva el efecto del control glucémico (*odds ratio* 2,00; 1,23 – 3,29) y de la ganancia ponderal (OR 1,74; 1,10 – 2,74) en el subgrupo evaluado. Se observaron posibles interacciones entre el control glucémico y ambas variables ponderales, que si bien alcanzaron la significación estadística en ningún caso permanecieron en el modelo predictor como variables independientes.

Los riesgos atribuibles (RAe%) a las tres variables con valor predictor fueron 40,8%, 16,0% y 36,7% para el control glucémico, el IMC y la GP por unidad de medida (tabla 7). Se obtuvo el impacto relativo correspondiente a los puntos de corte previamente definidos como se muestra en la tabla 8 y figura 4. Cabe reseñar que la relevancia relativa del control glucémico se aproximó a la correspondiente a las variables ponderales a partir de un valor de hemoglobina glicada de 5,7% (OR 1,98 IC 95% 1,1 – 3,54). La predictibilidad del modelo ajustado, medida por área bajo la curva de características operativas (COR), fue del 81,6% (77,4 – 85,9) (figura 5).

Tabla 6. Hipertensión arterial y/o preeclampsia: análisis bivariate

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O PREECLAMPSIA			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	42/318 (13,2%)	133/2227 (6,0%)	0,000	2,39 (1,66 – 3,47)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	50/615 (8,1%)	116/1870 (6,2%)	0,097	1,34 (0,95 – 1,89)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	53/499 (10,6%)	109/1770 (6,2%)	0,001	1,81 (1,28 – 2,56)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	118/871 (13,5%)	46/1482 (3,1%)	0,000	4,89 (3,44 – 6,96)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	71/274 (25,9%)	93/2079 (4,5%)	0,000	7,46 (5,31 – 10,50)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	41/299 (13,7%)	102/1726 (5,9%)	0,000	2,53 (1,72 – 3,72)

N/ Total (%).

Tabla 7. DESARROLLO DE HTA Y/O PREECLAMPSIA: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1759 /2336	$\beta$	p	OR crudos (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
A1c	0,526	0,021	2,08 (1,51 – 2,85)	1,69 (1,08 – 2,65)	40,8 (7,4 – 62,3) %
IMC	0,174	0,000	1,20 (1,16 – 1,23)	1,19 (1,15 – 1,23)	16,0 (13,0 – 18,7) %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,456	0,023	2,07 (1,94 – 2,98)	1,58 (1,06 – 2,34)	36,7 (5,7 – 57,3) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad, hipertensión arterial previa, paridad, infección urinaria maternas. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 8. DESARROLLO DE HTA Y/O PREECLAMPSIA: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS VARIABLES PREDICTORAS

N = 1759 /2336	$\beta$	p	OR crudos (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
MAL CONTROL GLUCÉMICO	0,364	0,104	1,81 (1,28 – 2,55)	1,44 (0,93 – 2,23)	30,6 (0 – 62,3) %
SOBREPESO	0,881	0,001	3,01 (1,98 – 4,59)	2,41 (1,42 – 4,10)	58,5 (29,6 – 75,6) %
OBESIDAD	2,334	0,000	11,05 (7,35 – 16,60)	10,36 (6,22 – 17,11)	90,3 (83,9 – 94,2) %
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA	0,484	0,051	2,53 (1,72 – 3,71)	1,62 (1,00 – 2,64)	38,3 (0 – 62,1) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad, hipertensión arterial previa, paridad, infección urinaria maternas. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Figura 4. HTA y/o preeclampsia: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 8)

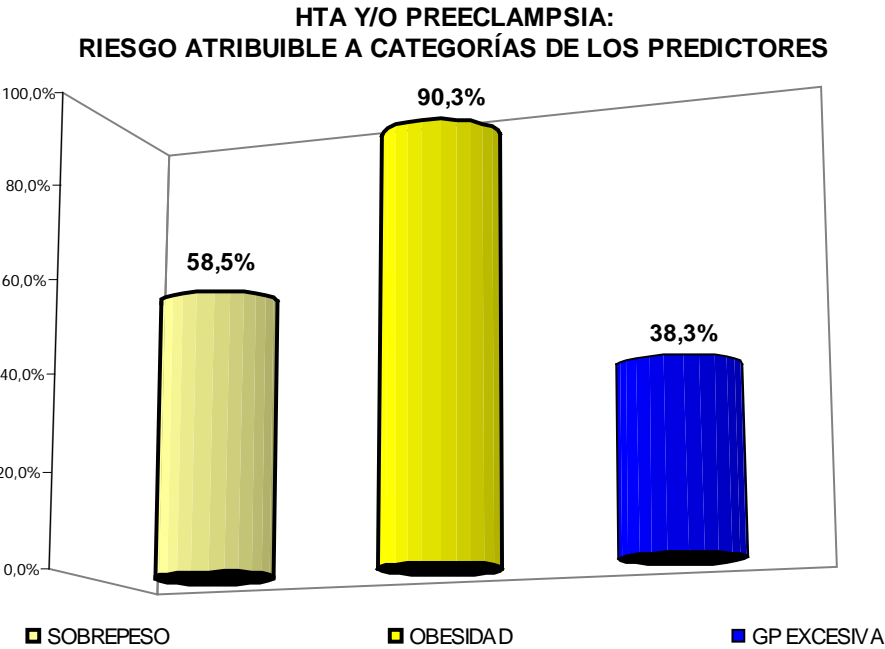
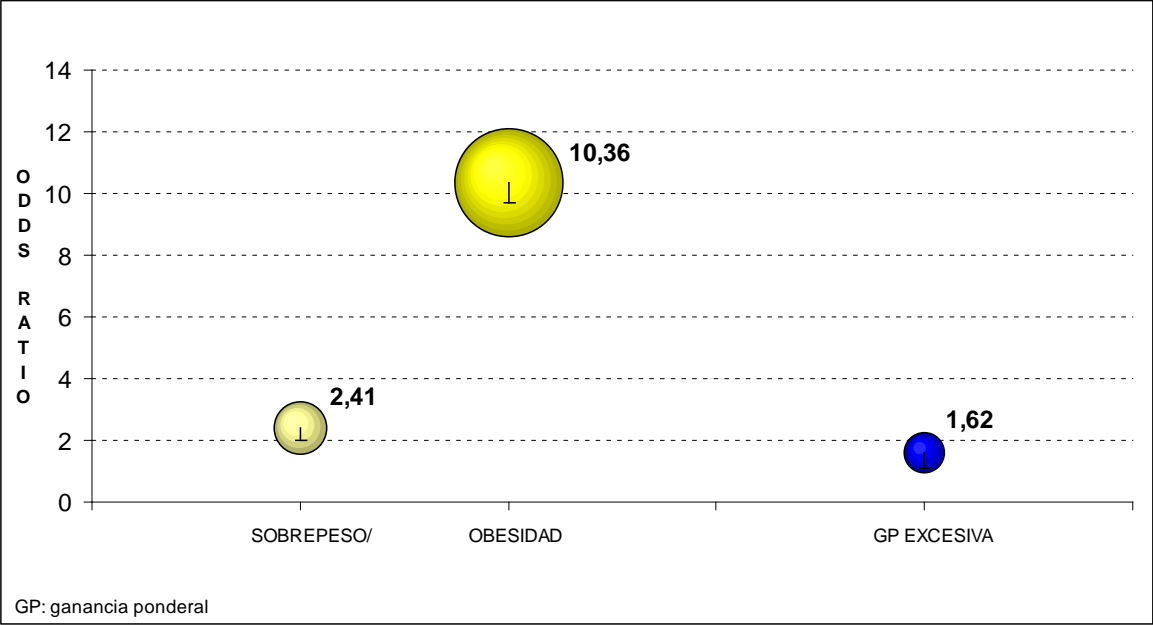
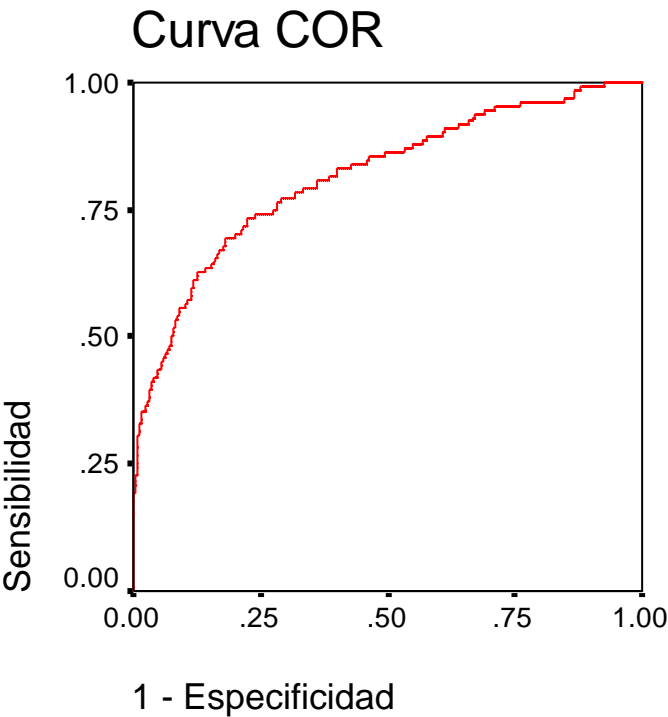


Figura 5. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 7) para HTA y/o preeclampsia



Área (IC 95%)
81,6 (77,4 – 85,9) %

#### 4.2.2. PRIMERA CESÁREA

De este análisis se excluyeron 87 mujeres con antecedente de cesárea previa. Las mujeres incluidas tuvieron antecedente de macrosomía previa en 146 (6,2%). No dispusimos de datos específicamente obstétricos sobre malpresentación fetal, placenta previa oclusiva o sufrimiento fetal intraparto. La edad gestacional (EG) media a término fue de  $38,8 \pm 1,2$  semanas.

La primera cesárea tuvo lugar en 394 (19,7%) mujeres.

El IMC tanto a partir de  $25 \text{ kg/m}^2$  como a partir de  $30 \text{ kg/m}^2$  así como la ganancia ponderal excesiva se asociaron a cesárea de forma significativa en el análisis bivariante. Dicho análisis y la estimación de riesgos derivada se muestran en la tabla 9.

La regresión logística se ajustó por mortalidad perinatal y macrosomía previas y por edad gestacional a término. El **IMC previo a la gestación** y la **ganancia ponderal** fueron predictoras independientes de primera cesárea. Participó la macrosomía fetal previa como variable protectora, aunque las OR ajustadas no difirieron sustancialmente de los iniciales (tabla 10). No se detectó una interacción entre ambas variables ponderales.

Riesgos de 5,7% y 29,1% fueron atribuibles al incremento en una unidad de IMC y ratio de ganancia respectivos. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte previamente definidos se muestra en la tabla 11 y figura 6. El área bajo la curva COR fue 58,6% (55,2 – 62,1) para el modelo ajustado (figura 7).

Tabla 9. Primera cesárea: análisis bivariante

PRIMERA CESÁREA			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	49/287 (17,1%)	341/2054 (16,6%)	0,841	1,03 (0,75 – 1,44)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	106/564 (18,8%)	272/1722 (15,8%)	0,096	1,08 (0,83 – 1,42)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	177/461(18,1%)	185/1628 (16,6%)	0,373	1,11 (0,88 – 1,40)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	158/770 (20,5%)	212/1406 (15,1%)	0,001	1,45 (1,16 – 1,83)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	52/233 (22,3%)	318/1943 (16,4%)	0,022	1,47 (1,05 – 2,04)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	66/273 (24,2%)	263/1606 (16,4%)	0,002	1,63 (1,20 – 2,21)

N/Total (%).

Tabla 10. PRIMERA CESÁREA: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1871/ 2359	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
IMC	0,058	0,000	1,06 (1,03 – 1,08)	1,06 (1,03 – 1,09)	5,7 (2,9 – 8,3) %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,350	0,015	1,38 (1,05 – 1,82)	1,42 (1,07 – 1,88)	29,6 (6,5 – 46,8) %

AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad gestacional a término, muerte neonatal, macrosomía e hipertensión arterial previas. \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Tabla 11. PRIMERA CESÁREA: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS VARIABLES PREDICTORAS

N = 1871/ 2359	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
SOBREPESO	0,316	0,035	1,45 (1,12 – 1,86)	1,37 (1,02 – 1,84)	27,0 (2,0 – 45,7) %
OBESIDAD	0,503	0,005	1,72 (1,23 – 2,40)	1,72 (1,18 – 2,50)	41,9 (15,3 – 60,0) %
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA	0,417	0,012	1,64 (1,21 – 2,23)	1,52 (1,10 – 2,10)	34,2 (2,9 – 52,4) %

AOR: odds ratio ajustada por edad gestacional a término, muerte neonatal, macrosomía e hipertensión arterial previas. \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.



Figura 6. Primera cesárea: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 11)

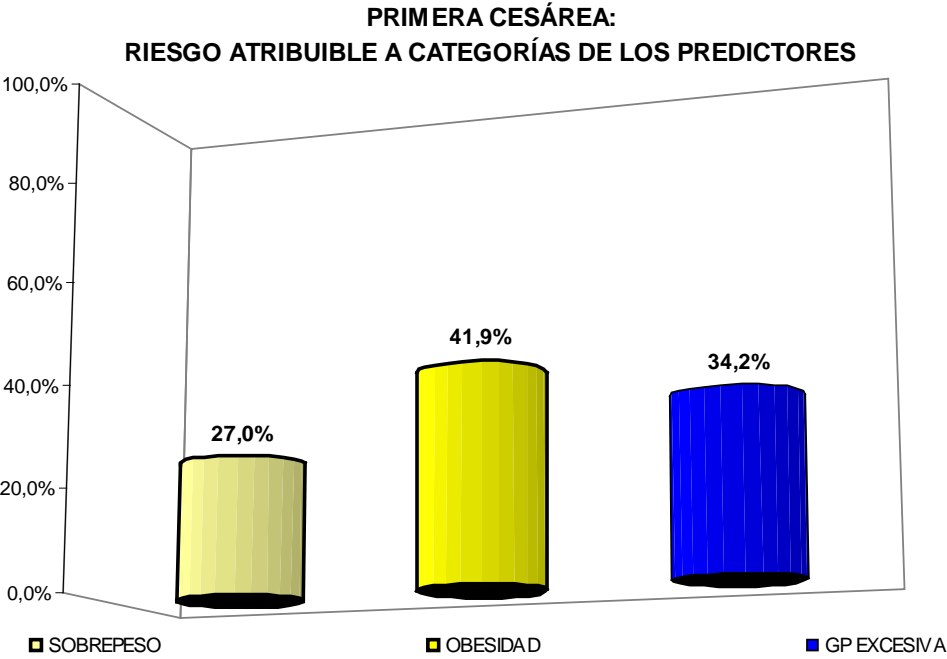
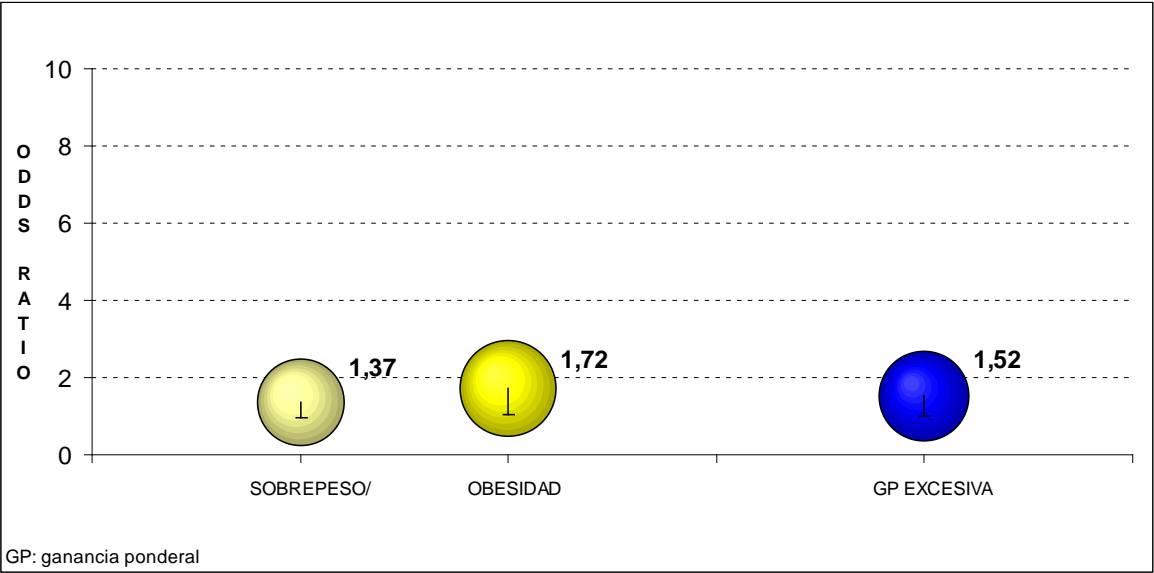
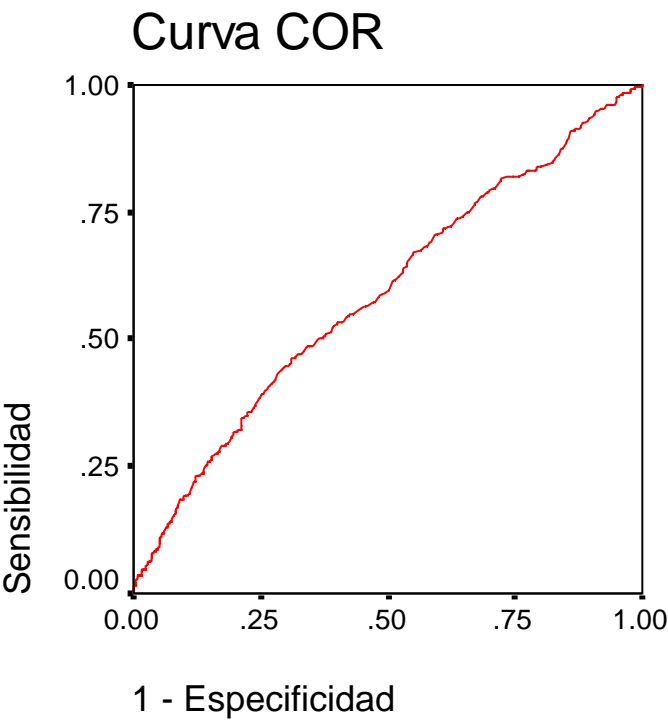


Figura 7. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 10) para la primera cesárea



## 4.3. RESULTADOS NEONATALES

### 4.3.1 PESO DEL RECIÉN NACIDO

#### 4.3.1.A) ÍNDICE PONDERAL FETAL

Los recién nacidos tuvieron un índice ponderal fetal (IPF) medio de  $0,98 \pm 0,14$ . En el análisis bivariante, el incremento fue significativo en relación con la glucemia basal (GB) al diagnóstico, el control glucémico, el IMC previo al embarazo y la ganancia ponderal durante el mismo (tabla 12).

La regresión lineal múltiple incluyó parámetros que pudieran asociarse al peso neonatal como fueron la edad y talla maternas, el antecedente de macrosomía o prematuridad, la paridad previa, la hipertensión arterial previa y la edad gestacional al diagnóstico. Se ajustó por tabaco en el subgrupo con el dato disponible.

Se apreció un aumento lineal e independiente del IPF con la **glucemia e IMC basales** y con la **ganancia ponderal** de la madre en la evolución de la gestación (tabla 13). Se observó una asociación positiva con la edad, talla, paridad y macrosomía previa, y negativa con la prematuridad previa y con el tabaquismo en el subajuste efectuado. Dicho ajuste por tabaco disminuyó el efecto de la glucemia basal y modificó en positivo el efecto de las variables ponderales resultando 12,3% el coeficiente de determinación del submodelo.

Tabla 12. Índice ponderal fetal: análisis bivalente

ÍNDICE PONDERAL FETAL			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	314 (1,00 $\pm$ 0,15)	2194 (0,98 $\pm$ 0,14)	0,001
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	606 (0,977 $\pm$ 0,137)	1838 (0,980 $\pm$ 0,136)	0,663
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	491 (0,99 $\pm$ 0,14)	1746 (0,98 $\pm$ 0,12)	0,007
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	857 (0,99 $\pm$ 0,13)	1464 (0,96 $\pm$ 0,12)	0,001
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	256 (1,01 $\pm$ 0,14)	1928 (0,97 $\pm$ 0,12)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	266 (1,01 $\pm$ 0,14)	1699 (0,97 $\pm$ 0,12)	0,000

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 13. ÍNDICE PONDERAL FETAL: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 1951/ 2530	$\beta$	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
GLUCEMIA BASAL SOG	3,018 <sup>-4</sup>	0,001	10,3 %	1,2 %
IMC	1,015 <sup>-3</sup>	0,000		0,4 %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	2,148 <sup>-2</sup>	0,001		3,2 %
*Modelo ajustado por edad y talla maternas, macrosomía, prematuridad, paridad e hipertensión arterial previas, edad gestacional al diagnóstico de la DG.				

#### 4.3.1.B) RECIÉN NACIDO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL

El recién nacido de peso elevado para la edad gestacional (PEEG) fue considerado como tal según medidas correspondientes a la edad gestacional y sexo estandarizadas para la población de España (190), procedencia de la mayoría de las mujeres del estudio. En cuanto a la procedencia geográfica de las gestantes, la proporción de españolas ascendió al 96% en datos obtenidos para el seguimiento entre 1991 y 2009 (191). Esta proporción probablemente fue superior en el periodo temporal que abarcó nuestro estudio.

Nacieron 186 (7,3%) neonatos con un peso elevado para la edad gestacional. Cabe reseñar que 70 de ellos (37,6%) presentaron complicaciones neonatales añadidas de tipo metabólico, distrés respiratorio, sepsis, traumatismo o *exitus*.

El análisis bivalente puso de manifiesto la asociación entre recién nacido PEEG y los siguientes parámetros: glucemia basal al diagnóstico de la DG, control glucémico, IMC basal y ganancia ponderal elevados en la gestante (tabla 14).

El análisis multivariante incluyó el ajuste por parámetros que pudiesen relacionarse de por sí con el peso al nacer como fueron la edad y talla maternas, el antecedente de macrosomía, prematuridad e hipertensión arterial, la paridad previa y la edad gestacional al diagnóstico de la diabetes. Se incluyó el tabaquismo en un modelo adicional.

La **glucemia basal** de la sobrecarga oral de glucosa (SOG), el **control glucémico** y la **ganancia ponderal** fueron predictoras independientes de neonato PEEG (tabla 15). La influencia significativa de la talla materna y el antecedente de macrosomía no modificó visiblemente el efecto de las variables estudiadas. El ajuste por tabaquismo en un subgrupo resultó en un aumento del exponencial de beta para la ganancia ponderal a 2,57 (1,57 – 4,19), sin objetivarse un efecto independiente de dicho hábito ni otras modificaciones respecto al modelo global. Se detectó una posible interacción entre el control

glucémico y la ganancia de peso, de efecto menor que las variables independientes y que finalmente no permaneció como predictora en el modelo por pasos.

El riesgo de PEEG atribuible a la glucemia basal, el control glucémico y el ratio de ganancia ponderal fue 1,7%, 40,1% y 55,8% respectivamente y por cambio unitario. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte definidos para estas predictoras se muestra en la tabla 16 y figura 8. La predictibilidad del modelo según el área bajo la curva COR fue de un 74,4% (69,3 – 79,4) (figura 9).

Tabla 14. Recién nacido de peso elevado para la edad gestacional: análisis bivariante

RECIÉN NACIDO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	40/315 (12,7%)	138/2206 (6,3%)	0,000	2,18 (1,50 – 3,17)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	44/609 (7,2%)	127/1852 (6,9%)	0,757	1,06 (0,74 – 1,51)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	55/495 (11,1%)	107/1752 (6,1%)	0,000	1,92 (1,37 – 2,71)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	77/863 (8,9%)	81/1469 (5,5%)	0,002	1,67 (1,21 – 2,32)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	33/270 (12,2%)	125/2062 (6,1%)	0,000	2,16 (1,44 – 3,24)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	37/297 (12,5%)	89/1708 (5,2%)	0,000	2,59 (1,73 – 3,88)

N/Total (%).

Tabla 15. RECIÉN NACIDO DE PESO ELEVADO PARA LA EDAD GESTACIONAL: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1786/ 2543	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL SOG	0,017	0,009	1,02 (1,01 – 1,03)	1,017 (1,004 – 1,029)	1,7 (0,4 – 2,9) %
A1c	0,532	0,017	1,71 (1,11 – 2,63)	1,70 (1,10 – 2,64)	41,2 (9,1 – 62,1) %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,820	0,000	2,32 (1,54 – 3,50)	2,27 (1,48 – 3,49)	55,9 (32,4 – 71,4) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad y talla maternas, macrosomía, prematuridad, paridad e hipertensión arterial previas, edad gestacional en la SOG. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 16. RECIÉN NACIDO DE PESO ELEVADO PARA LA EDAD GESTACIONAL: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS VARIABLES PREDICTORAS

N = 1786/ 2543	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	0,614	0,019	2,18 (1,50 – 3,16)	1,85 (1,12 – 3,09)	45,9 (9,9 – 67,6) %
MAL CONTROL GLUCÉMICO	0,569	0,010	1,92 (1,36 – 2,70)	1,77 (1,15 – 2,72)	43,5 (13,0 – 63,2) %
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA	0,756	0,002	2,58 (1,72 – 3,88)	2,13 (1,34 – 3,40)	53,1 (25,4 – 70,6) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad y talla maternas, macrosomía, prematuridad, paridad e hipertensión arterial previas, edad gestacional en la SOG. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Figura 8. Recién nacido de peso elevado para la edad gestacional: regresión logística binaria aplicada a categorías de los predictores (tabla 16)

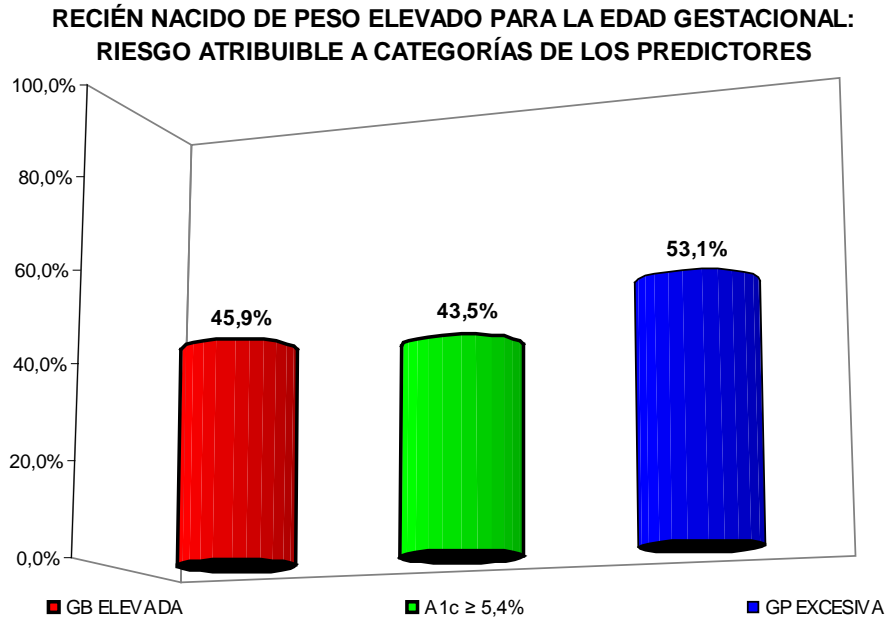
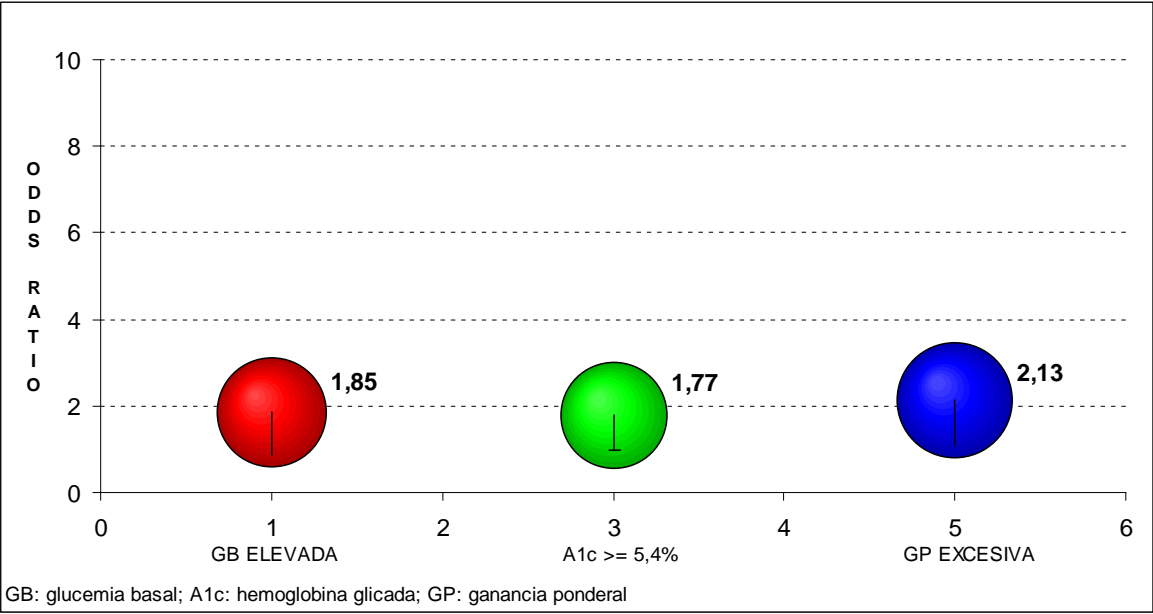
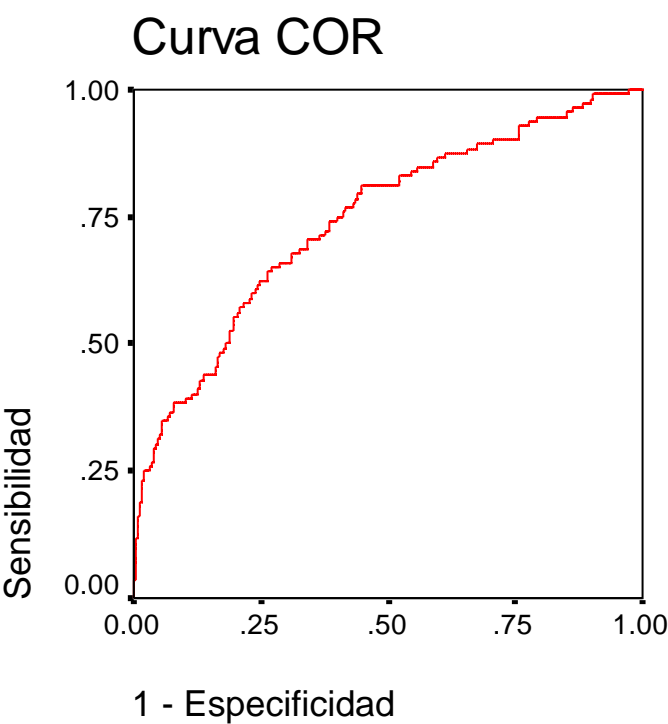




Figura 9. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 15) para recién nacido PEEG



Área (IC 95%)
74,4 (69,3 – 79,4) %

#### 4.3.2. MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Se diagnosticaron 129 (5,1%) malformaciones congénitas (MC), de las cuales 81 (3,2%) fueron graves y 48 (1,9%) leves. Los diversos órganos y sistemas afectados se especifican en la tabla 3.

El análisis bivalente sólo identificó una asociación con la glucemia basal de la SOG materna que estuvo en el límite de la significación estadística (tabla 17). Se exploraron las medias de las variables en estudio tomadas como continuas en los grupos con y sin malformaciones los cuales fueron comparados entre sí sin objetivarse diferencias.

El análisis multivariante contempló el efecto de la glucemia basal junto a los siguientes factores de control y potenciales confusores: edad materna, antecedente de neonato con malformación congénita y/o mortalidad perinatal, abortos de repetición y edad gestacional al diagnóstico de la diabetes. El seguimiento de la cohorte se llevó a cabo fundamentalmente en el tercer trimestre de la gestación y no dispusimos de información sobre el riesgo genético u otros datos relevantes tal vez conocidos durante el primer trimestre. Se ajustó por tabaquismo en un subgrupo de gestantes.

Ninguna de las variables relacionadas con la glucemia o el peso maternos mostró una asociación significativa e independiente con el desarrollo de malformaciones congénitas. En cuanto a los otros parámetros incluidos, sólo la edad materna permaneció como predictora en el modelo por pasos. La edad media de las mujeres cuyos hijos presentaron malformaciones fue  $33,8 \pm 4,8$  años. No se objetivó relación con el tabaquismo en el subgrupo evaluado. La capacidad predictora del modelo así obtenido fue escasa, con un área bajo la curva COR de 45,2% (39,8 – 50,6).

Tabla 17. Malformaciones congénitas: análisis bivalente

MALFORMACIONES CONGÉNITAS			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	22/314 (7,0%)	100/2210 (4,5%)	0,055	1,59 (0,99 – 2,56)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	34/610 (5,6%)	83/1855 (4,5%)	0,268	1,26 (0,84 – 1,90)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	26/496 (5,2%)	86/1754 (4,9%)	0,759	1,07 (0,68 – 1,68)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	44/863 (5,1%)	68/1471 (4,6%)	0,604	1,11 (0,75 – 1,64)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	13/271 (4,8%)	99/2063 (4,8%)	0,999	1,00 (0,55 – 1,81)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	16/297 (5,4%)	81/1711 (4,7%)	0,659	1,15 (0,66 – 1,99)

N/Total (%).

### 4.3.3. MORTALIDAD PERINATAL

Se identificaron siete mortinatos (0,3%). No se detectó la asociación de ninguna variable evaluada con la mortalidad perinatal (tabla 18).

Tabla 18. Mortalidad perinatal: análisis bivalente

EXITUS PERINATAL			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	1/316 (0,3%)	5/2212 (0,2%)	0,552	1,40 (0,16 – 12,03)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	2/610 (0,3%)	4/1858 (0,2%)	0,641	1,52 (0,28 – 8,35)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	1/496 (0,2%)	4/1757 (0,2%)	1,000	0,89 (0,10 – 7,94)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	2/864 (0,2%)	3/1472 (0,2%)	1,000	1,14 (0,89 – 6,81)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	1/271 (0,4%)	4/2065 (0,2%)	0,460	1,21 (0,91 – 17,14)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	0/297 (0,0%)	2/1711 (0,1%)	1,000	

N/Total (%).

#### 4.3.4. CONJUNTO DE COMPLICACIONES PERINATALES

Seiscientos cincuenta y tres (25,6%) recién nacidos presentaron al menos una de las complicaciones englobadas en el conjunto (recién nacido PEEG, malformaciones congénitas, *exitus* perinatal, hipoglucemia, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, distrés respiratorio, sepsis y/o traumatismo intraparto) y desglosadas en la tabla 3.

El conjunto de complicaciones se asoció de forma significativa con la totalidad de variables maternas evaluadas en el análisis bivariante: glucemia basal y área bajo la curva elevadas en la SOG, mal control glucémico, sobrepeso, obesidad y ganancia ponderal excesiva (tabla 19).

El análisis multivariante incluyó los siguientes factores de ajuste: edad y talla maternas; abortos de repetición, mortalidad perinatal, macrosomía y paridad previas; edad gestacional al diagnóstico de la DG y término de la gestación. No se incluyeron otros factores cuya influencia se había descartado en análisis previos. Se ajustó por tabaquismo en el subgrupo con el dato conocido.

Las predictoras significativas e independientes fueron la glucemia basal, el **control glucémico** y la **ganancia ponderal**, con mayor efecto proporcional de las dos últimas o variables evolutivas (tabla 20). Se atenuó el efecto de la glucemia basal modelo ajustado, en particular al incluir la edad gestacional al diagnóstico de la DG, cuyo efecto fue protector. Otros factores de ajuste que permanecieron en el modelo fueron la talla materna, los antecedentes de mortalidad perinatal y macrosomía previas y la prematuridad del RN. En cuanto a los factores objeto de estudio, un análisis previo mostró una asociación en el límite de la significación estadística para el área bajo la curva de la SOG, por lo que el modelo final se obtuvo tras eliminar esta variable ya que, al ejercer glucemia basal y área un efecto similar y estar estrechamente relacionadas, el análisis que consideró la glucemia basal aislada mejoró la predictibilidad del modelo estadístico. Las variables de ajuste no modificaron el efecto del control glucémico y de la ganancia ponderal de forma ostensible. Se detectó una

interacción entre control glucémico y ganancia de peso cuya inclusión no aumentó la capacidad predictora del modelo.

La glucemia basal se asoció a un riesgo en torno a un 1,1% atribuible a cada mg/dl. Un 25,9% del riesgo fue atribuible al incremento de la hemoglobina glicada, mientras que un 28,6% correspondió al ratio de ganancia ponderal durante el embarazo. El efecto relativo correspondiente a los puntos de corte previamente definidos se muestra en la figura 10 y en la tabla 21. El efecto de la glucemia basal fue significativo y relevante para valores superiores al punto de corte establecido, en concreto  $\geq 126$  mg/dl (OR 1,96 IC 95% 1,05 – 3,64).

Se estimó la predicción del riesgo de complicaciones en un 62,4% (59,2 - 65,6) de los casos según el área bajo la curva de características operativas del modelo de regresión múltiple (figura 11).

Tabla 19. Conjunto de complicaciones perinatales: análisis bivalente

CÓMPUTO DE COMPLICACIONES NEONATALES			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	107/315 (34,0%)	532/2211 (24,1%)	0,000	1,62 (1,26 – 2,09)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	183/609 (30,0%)	431/1857 (23,2%)	0,001	1,42 (1,16 – 1,74)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	149/496 (30,0%)	428/1755 (24,4%)	0,011	1,33 (1,07 – 1,66)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	245/864 (28,4%)	327/1472 (22,2%)	0,001	1,39 (1,14 – 1,68)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	91/271 (33,6%)	481/2065 (23,3%)	0,000	1,67 (1,27 – 2,19)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	85/297 (28,6%)	388/1911 (22,7%)	0,026	1,37 (1,03 – 1,80)

N/Total (%).

Tabla 20. CONJUNTO DE COMPLICACIONES PERINATALES: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1785/ 2546	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL SOG	0,011	0,007	1,02 (1,01 – 1,02)	1,011 (1,003 – 1,02)	1,1 (0,3 – 2) %
A1c	0,302	0,030	1,41 (1,16 – 1,72)	1,35 (1,03 – 1,78)	25,9 (2,9 – 43,8) %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,339	0,015	1,38 (1,08 – 1,75)	1,40 (1,07 – 1,84)	28,6 (6,5 – 45,7) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad y talla maternas, macrosomía, mortalidad perinatal, abortos de repetición, paridad e hipertensión arterial previas, edad gestacional al diagnóstico de la DG, prematuridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 21. CONJUNTO DE COMPLICACIONES PERINATALES: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1785/ 2546	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	0,274	0,112	1,62 (1,26 – 2,09)	1,32 (0,94 – 1,84)	24,2 (0 – 45,7) %
MAL CONTROL GLUCÉMICO	0,262	0,048	1,33 (1,07 – 1,66)	1,30 (1,002 – 1,69)	23,1 (0,2 – 40,8) %
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA	0,361	0,019	1,36 (1,04 – 1,80)	1,44 (1,06 – 1,94)	30,6 (5,7 – 48,5) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad y talla maternas, macrosomía, mortalidad perinatal, abortos de repetición, paridad e hipertensión arterial previas, edad gestacional al diagnóstico de la DG, prematuridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Figura 10. Conjunto de complicaciones perinatales: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 21)

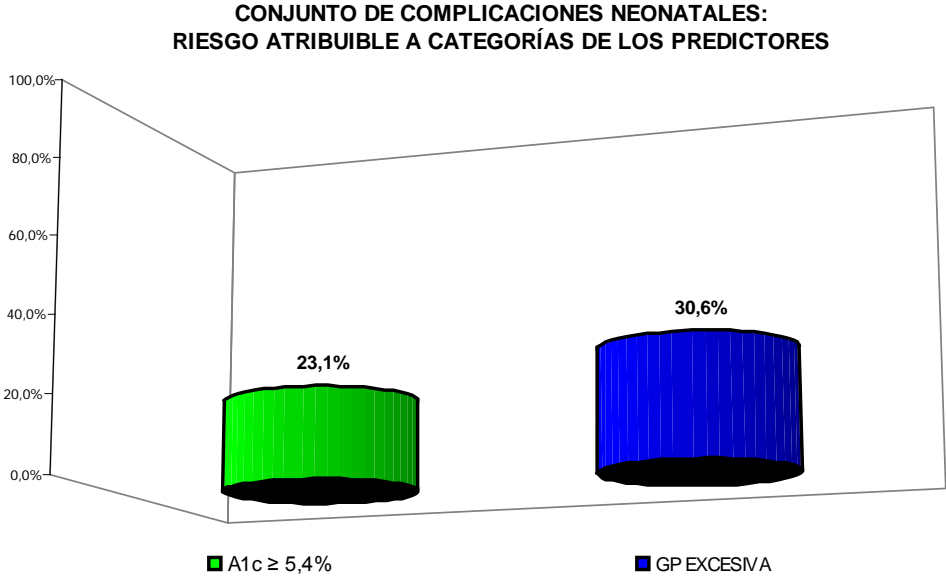
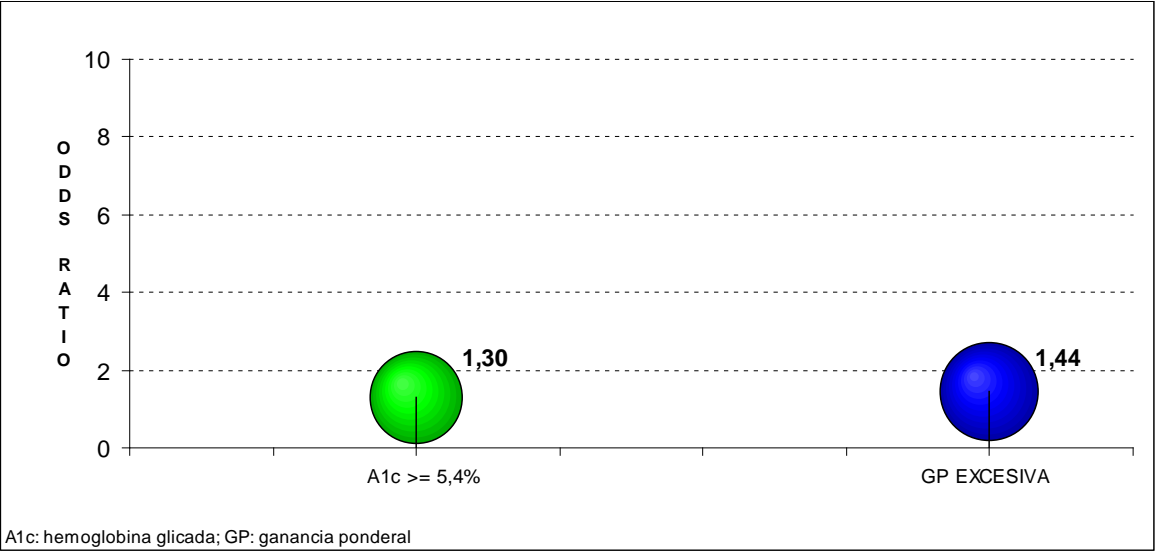
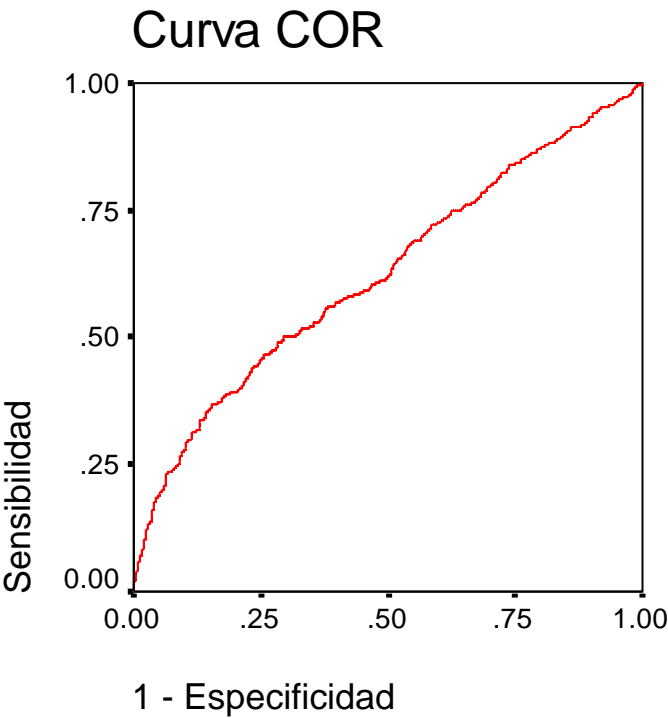


Figura 11. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 20) para el conjunto de complicaciones perinatales



Área (IC 95%)
62,4 (59,2 – 65,6) %



## 4.4. RESULTADOS MATERNOS POSPARTO

### 4.4.1. RESISTENCIA A LA INSULINA POSPARTO: INSULINEMIA BASAL Y HOMA-R

La insulinemia media basal fue  $9,78 \pm 7,71$   $\mu\text{U/ml}$  (mediana 8,00  $\mu\text{U/ml}$ ) en el momento de la sobrecarga de glucosa posparto. El valor medio del índice HOMA-R fue  $2,37 \pm 2,11$  (mediana 1,84).

En el análisis bivalente, ambos índices de insulinoresistencia posparto se relacionaron con la glucemia basal elevada al diagnóstico de la DG, el mal control glucémico durante la misma, tanto con sobrepeso como con obesidad previos a la gestación y con la ganancia ponderal excesiva (tablas 22 y 24).

El modelo ajustado contempló estas variables junto a factores que por sí pudieran predecir una mayor resistencia a la insulina como fueron la edad materna, la historia familiar de diabetes *mellitus*, el antecedente de diabetes gestacional en un embarazo previo y la hipertensión arterial preexistente. Se ajustó por tabaquismo en un subgrupo.

Resultaron principales predictoras de insulinoresistencia la **glucemia basal** al diagnóstico de la DG y el **IMC**; la **ganancia ponderal** fue predictora independiente de la insulinemia basal. La variabilidad prevista por el modelo ajustado, medida por el cuadrado del coeficiente de determinación, fue del 24,8% para la insulinemia basal y del 28,2% para el HOMA-R. Fue superior la aportación de las variables ponderales a dichos coeficientes, especialmente del IMC previo a la gestación (tablas 23 y 25). Entre los otros factores que no fueron objeto del estudio solamente se detectó una correlación adicional con la edad materna. No se evidenció una relación con el hábito tabáquico en el subgrupo ajustado.

Tabla 22. Insulinemia basal posparto: análisis bivariante

INSULINEMIA BASAL POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	77 (13,16 $\pm$ 10,09)	781 (9,45 $\pm$ 7,59)	0,002
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	190 (9,94 $\pm$ 6,16)	659 (9,58 $\pm$ 8,01)	0,572
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	142 (11,50 $\pm$ 8,53)	593 (9,58 $\pm$ 8,28)	0,014
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	329 (12,99 $\pm$ 9,66)	530 (7,78 $\pm$ 5,77)	0,000
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	94 (16,85 $\pm$ 12,52)	765 ( 8,90 $\pm$ 6,66)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	144 (11,60 $\pm$ 10,57)	710 ( 9,43 $\pm$ 7,23)	0,020

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 23. INSULINEMIA BASAL POSPARTO: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 848/ 859	$\beta$	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
GLUCEMIA BASAL SOG	1,762 <sup>-3</sup>	0,013	24,8 %	0,8 %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	2,526 <sup>-2</sup>	0,000		22,3 %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	4,070 <sup>-2</sup>	0,049		0,4 %
*Modelo ajustado por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial previa, paridad.				

Tabla 24. Índice HOMA-R posparto: análisis bivariante

HOMA-R POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	77 (3,73 $\pm$ 3,37)	781 (2,24 $\pm$ 1,89)	0,000
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	190 (2,47 $\pm$ 1,68)	659 (2,29 $\pm$ 2,02)	0,276
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	142 (2,96 $\pm$ 2,69)	593 (2,29 $\pm$ 2,08)	0,006
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	329 (3,28 $\pm$ 2,69)	530 (1,81 $\pm$ 1,37)	0,000
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	94 (4,48 $\pm$ 3,79)	762 (2,12 $\pm$ 1,62)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	144 (2,89 $\pm$ 3,12)	710 (2,28 $\pm$ 1,83)	0,023

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 25. HOMA-R POSPARTO: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 712 /859	β	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
GLUCEMIA BASAL SOG	3,829 <sup>-3</sup>	0,000	28,2 %	2,3 %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	2,484 <sup>-2</sup>	0,000		24,3 %
*Modelo ajustado por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial previa, paridad.				

#### 4.4.2. SECRECIÓN DE INSULINA POSPARTO

##### 4.4.2.A) ÍNDICE HOMA-B

El valor medio fue  $112,67 \pm 91,70$  (mediana = 90,30) para el índice HOMA-B. Los parámetros ligados al peso de la madre se asociaron con un aumento de este índice de acuerdo con el análisis bivariante (tabla 26).

Se efectuó una regresión múltiple incluyendo otras variables que pudieran guardar una correlación con la secreción de insulina: edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes *mellitus*, historia personal de diabetes gestacional en un embarazo previo al reciente, antecedente de hipertensión arterial y se ajustó por tabaquismo en un subgrupo.

El **IMC previo a la gestación** se relacionó con una mayor secreción de insulina de forma significativa e independiente. La edad materna mostró una correlación negativa y la edad gestacional al diagnóstico, positiva. El cuadrado del coeficiente de correlación muestral fue de un 10,9% (tabla 27).

Tabla 26. Índice HOMA-B posparto: análisis bivariante

ÍNDICE HOMA-B POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	77 (104,83 $\pm$ 67,12)	781 (113,46 $\pm$ 93,84)	0,432
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	190 (111,91 $\pm$ 89,57)	659 (112,67 $\pm$ 92,58)	0,920
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	142 (119,18 $\pm$ 90,66)	593 (113,85 $\pm$ 98,50)	0,557
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	329 (135,86 $\pm$ 107,99)	530 (98,14 $\pm$ 76,65)	0,000
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	94 (160,56 $\pm$ 132,49)	765 (106,70 $\pm$ 83,66)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	144 (126,84 $\pm$ 98,32)	710 (110,11 $\pm$ 90,35)	0,046

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 27. ÍNDICE HOMA-B POSPARTO: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 837 /859	$\beta$	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
IMC PREVIO A GESTACIÓN	1,597 <sup>-2</sup>	0,000	10,9 %	8,9 %
*Modelo ajustado por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial previa, paridad.				

#### 4.4.2.B) ÍNDICE INSULINOGENICO

La media fue  $0,78 \pm 0,89$  (mediana 0,62) para este otro indicativo de la secreción de insulina cuya principal diferencia con el anterior es la consideración de los pares glucosa-insulina tanto basales como 30' tras el estímulo de una SOG estándar.

El descenso del índice insulinogénico se asoció con las tres variables relativas a la glucemia materna en el análisis bivariante: glucemia basal y área bajo la curva (ABC) elevadas al diagnóstico de la DG, y mal control glucémico (tabla 28).

La regresión lineal múltiple incluyó dichas variables junto a las de ajuste mencionadas para el HOMA-B: edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes *mellitus*, historia personal de diabetes gestacional en un embarazo previo al reciente, antecedente de hipertensión arterial y tabaquismo en el análisis adicional de un subgrupo.

El **área bajo la curva diagnóstica de DG** se correlacionó con una menor insulinosecreción (tabla 29). El cuadrado de correlación muestral fue de un 4,5% de la variabilidad del modelo. En cuanto a los parámetros de ajuste, la edad materna y la historia familiar de diabetes *mellitus* guardaron una correlación negativa que fue significativa. La historia familiar se había incluido como marcador indirecto de un posible defecto genético más o menos acentuado de la célula  $\beta$ , al respecto de lo cual no dispusimos de información más concreta.

Tabla 28. Índice insulínogénico posparto: análisis bivalente

ÍNDICE INSULINOGENICO POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	73 (0,59 $\pm$ 0,33)	760 (0,80 $\pm$ 0,92)	0,000
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	184 (0,59 $\pm$ 0,88)	641 (0,84 $\pm$ 0,88)	0,001
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	136 (0,64 $\pm$ 0,53)	575 (0,84 $\pm$ 0,91)	0,013
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	318 (0,79 $\pm$ 0,87)	516 (0,77 $\pm$ 0,89)	0,697
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	90 ( 0,81 $\pm$ 0,55)	744 ( 0,66 $\pm$ 0,92)	0,696
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	137 (0,82 $\pm$ 0,55 )	692 (0,77 $\pm$ 0,94 )	0,514

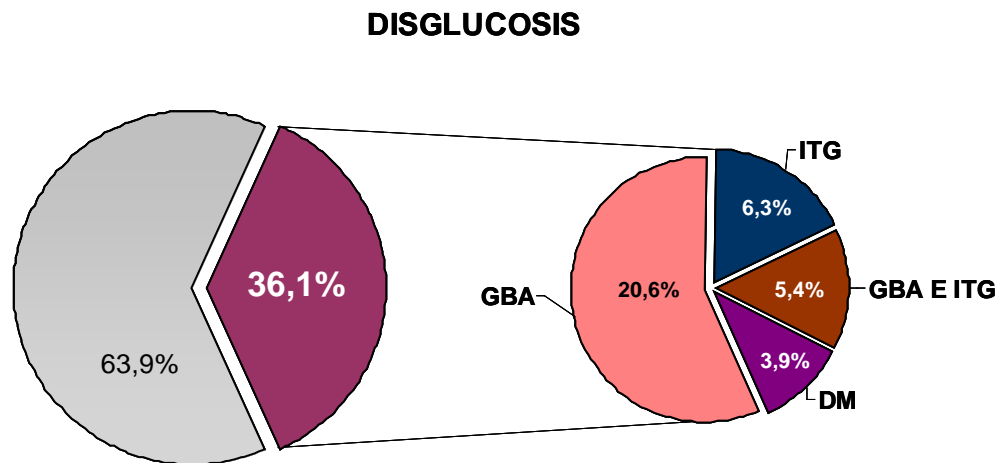
N (media  $\pm$  DE).

Tabla 29. ÍNDICE INSULINOGENICO POSPARTO: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 679 /826	$\beta$	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
ÁREA BAJO LA CURVA SOG	-1,030 <sup>-3</sup>	0,000	4,5 %	2,8 %
*Modelo ajustado por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial previa, paridad.				

#### 4.4.3. DISGLUCOSIS POSPARTO

Figura 12. Frecuencias de disglucosis y sus tipos en las mujeres con diabetes gestacional en el posparto inmediato



GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa; DM: diabetes *mellitus*

##### 4.4.3.A) EXISTENCIA DE RIESGO GLOBAL DE DISGLUCOSIS POSPARTO

En 739 (36,1%) mujeres se detectó alguna alteración de la tolerancia hidrocarbonada en la primera revisión posparto.

La presencia de cualquier alteración tras el parto se asoció a una glucemia basal y a un área bajo la curva de glucosa elevadas al diagnóstico de la DG, a un mal control glucémico y a un IMC elevado previo a la gestación en el análisis bivalente (tabla 30).

Se consideraron éstas y las siguientes variables en un posterior análisis de regresión múltiple: la edad materna, edad gestacional al diagnóstico, historia de diabetes en familiares de primer grado, antecedentes de diabetes gestacional en una gestación previa y la paridad incluyendo el parto reciente. Se ajustó por tabaquismo en un subgrupo.

En el análisis ajustado se objetivó la predominancia de la situación basal de la previa gestante, tanto relativa a la glucemia como al peso, en cuanto al riesgo de disglucosis. La **glucemia basal**, el **área bajo la curva diagnóstica de DG**, el **control glucémico** y el **IMC previo al embarazo** fueron predictoras independientes en el modelo final (tabla 31). El efecto del control glucémico quedó atenuado tras la inclusión de la edad gestacional temprana al diagnóstico de la DG y el antecedente de diabetes gestacional, factores con efecto independiente favorable al desarrollo de disglucosis que no se dio para el resto de covariables, tampoco en el subanálisis con tabaquismo. El antecedente de hipertensión arterial se relacionó con el diagnóstico de disglucosis de forma inversa. Se exploraron las interacciones entre los parámetros objeto de estudio y se detectó una interacción entre glucemia e IMC basales y entre área e IMC, ambas independientes de la glucemia, y cuya inclusión no mejoró la variabilidad pronosticada por el modelo.

El riesgo de disglucosis ascendió un 4,8% por cada incremento de 1 mg/dl en la glucemia basal; un 0,4% por cada incremento de la unidad de superficie bajo la curva; un 2,8% por cada incremento porcentual de hemoglobina glicada; y un 3,8% por cada  $\text{kg/m}^2$  de IMC (tabla 31). El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte previamente definidos se muestra en la tabla 32 y en la figura 13. El área bajo la curva COR fue La capacidad predictora del modelo se cifró en un 71,9% (69,3 – 74,6) del área bajo la curva COR (figura 14).



Tabla 30. Disglucosis posparto (glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa o diabetes *mellitus*): análisis bivalente

DISGLUCOSIS POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	174/233 (74,7%)	554/1800 (30,8%)	0,000	6,63 (4,86 – 9,06)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	230/475 (48,3%)	465/1513 (30,7%)	0,000	2,11 (1,71 – 2,60)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	204/409 (49,9%)	468/1429 (32,8%)	0,000	2,04 (1,64 – 2,55)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	327/714 (45,8%)	368/1250 (29,4%)	0,000	2,03 (1,67 – 2,45 )
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	118/212 (55,7%)	577/1752 (32,9%)	0,000	2,56 (1,92 – 3,51)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	97/259 (37,5%)	526/1530 (34,4%)	0,359	1,14 (0,87 – 1,50)

N/Total (%).

Tabla 31. DISGLUCOSIS POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1717 /2048	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL SOG	0,046	0,000	1,06 (1,06 – 1,07)	1,05 (1,04 – 1,06)	4,8 (3,9 – 5,7) %
ÁREA BAJO LA CURVA SOG	0,004	0,001	1,008 (1,006 – 1,010)	1,004 (1,001 – 1,006)	0,4 (0,1 – 0,6) %
A1c	0,324	0,026	1,99 (1,59 – 2,48)	1,38 (1,04 – 1,84)	2,8 (3,6 – 45,7) %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	0,037	0,006	1,09 (1,07 – 1,11)	1,04 (1,01 – 1,07)	3,8 ( 1,0 – 6,5) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial crónica, paridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 32. DISGLUCOSIS POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1717 /2048	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	1,394	0,000	6,29 (4,81 – 8,51)	4,03 (2,69 – 3,04)	75,2 (62,8 – 67,1) %
ÁREA BAJO LA CURVA ELEVADA	0,603	0,000	2,37 (1,86 – 3,00)	1,83 (1,42 – 2,35)	45,4 (29,6 – 57,4) %
MAL CONTROL GLUCÉMICO	0,429	0,001	2,55 (2,00 – 3,25)	1,54 (1,18 – 2,00)	35,1 (15,3 – 50,0) %
SOBREPESO	0,371	0,004	2,23 (1,79 – 2,79)	1,45 (1,13 – 1,86)	31,0 (11,5 – 46,2) %
OBESIDAD	0,691	0,006	3,36 (2,50 – 4,53)	2,00 (1,39 – 2,86)	50,0 (28,1 – 65,0) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial crónica, paridad.					
**RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Figura 13. Disglucosis posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 32)

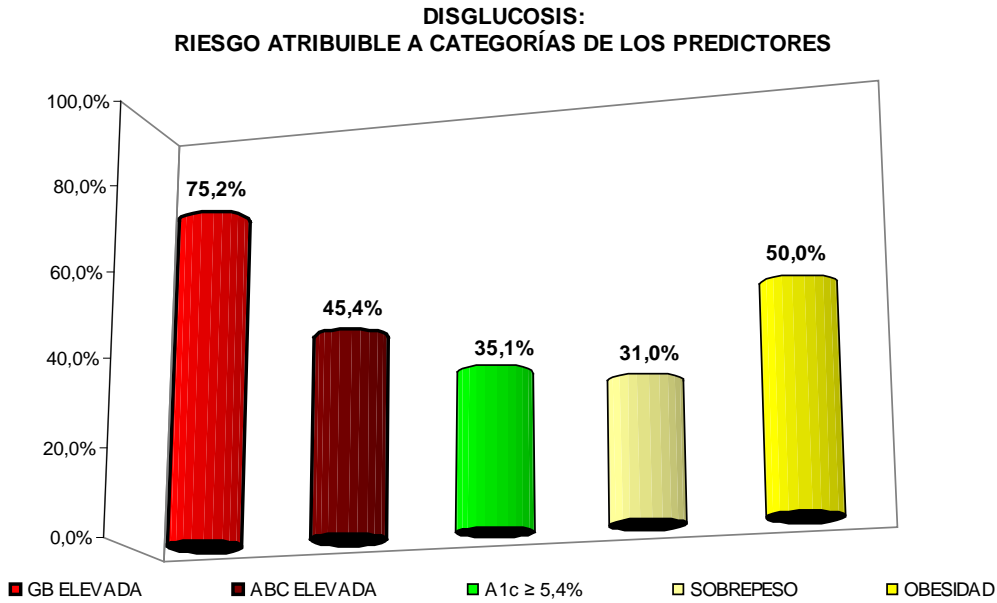
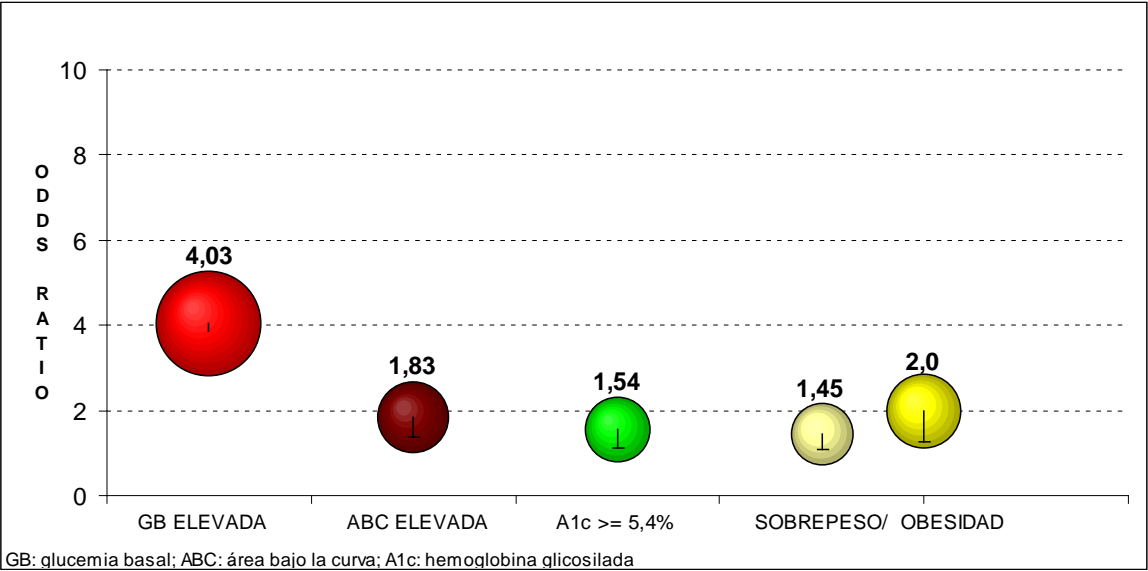
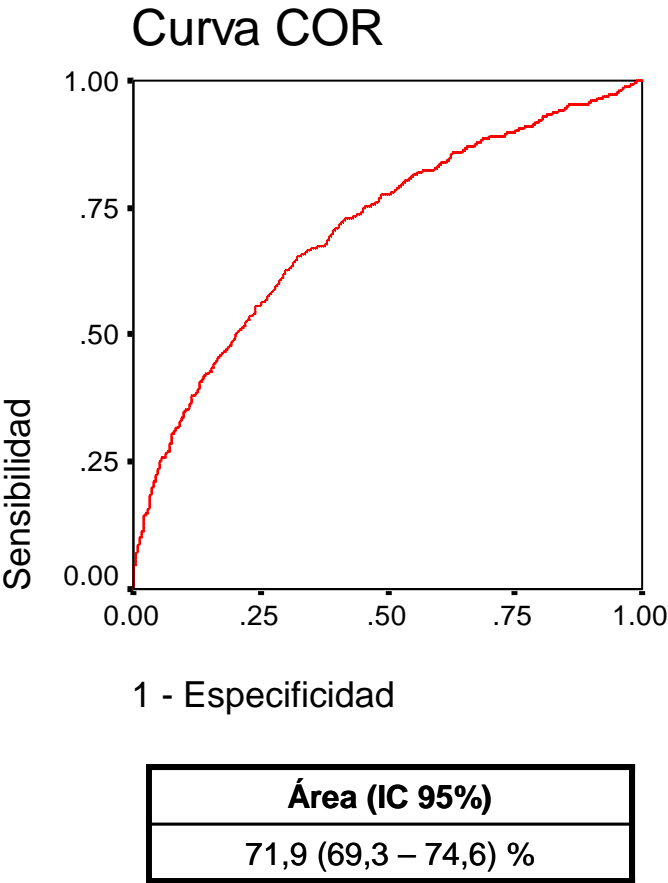


Figura 14. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 30) para el desarrollo de disglucosis posparto



#### 4.4.3.B) RIESGO DE GLUCEMIA BASAL ALTERADA POSPARTO

Identificamos 422 (20,6%) mujeres con glucemia basal alterada (GBA) en la primera revisión posparto.

El análisis bivariante fue superponible al descrito para disglucosis, detectándose una asociación significativa con la glucemia tanto basal como el área bajo la curva en el momento diagnóstico de DG, con el mal control glucémico y el IMC previo a la gestación (tabla 33).

El análisis ajustado según la pauta descrita para la disglucosis identificó un efecto independiente de la **glucemia basal** (tabla 34).

El riesgo atribuible fue un 4,8% para el incremento unitario de la glucemia basal. El impacto relativo correspondiente al punto de corte de 105 mg/dl se muestra en tabla 35 y en la figura 15. El área bajo la curva COR fue del 68,8% (65,8-71,9) para el modelo ajustado (figura 16).

Tabla 33. Glucemia basal alterada posparto: análisis bivalente

GLUCEMIA BASAL ALTERADA POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	86/233 (38,9%)	330/1803 (18,3%)	0,000	2,61 (1,95 – 3,50)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	120/477 (25,2%)	290/1515 (19,1%)	0,005	1,42 (1,11 – 1,81)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	108/410 (26,3%)	268/1431 (18,7%)	0,001	1,55 (1,20 – 2,01)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	180/715 (25,2%)	222/1252 (17,7%)	0,000	1,56 (1,25 – 1,95)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	59/212 (27,8%)	343/1755 (19,5%)	0,007	1,58 (1,15 – 2,19)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	58/260 (22,3%)	308/1532 (20,1%)	0,407	1,14 (0,83 – 1,57)

N/Total (%).

Tabla 34. GLUCEMIA BASAL ALTERADA POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1720 /2051	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL SOG	0,048	0,000	1,03 (1,03 – 1,04)	1,05 (1,04 – 1,06)	4,8 (3,9 – 5,7) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial previa, paridad.					
**RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 35. GLUCEMIA BASAL ALTERADA POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LA VARIABLE PREDICTORA

N = 1720 /2051	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	0,960	0,000	2,61 (1,95 – 3,50)	2,61 (1,95 – 3,50)	4,8 (3,9 – 5,7) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial previa, paridad.					
**RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Figura 15. Glucemia basal alterada posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 35)

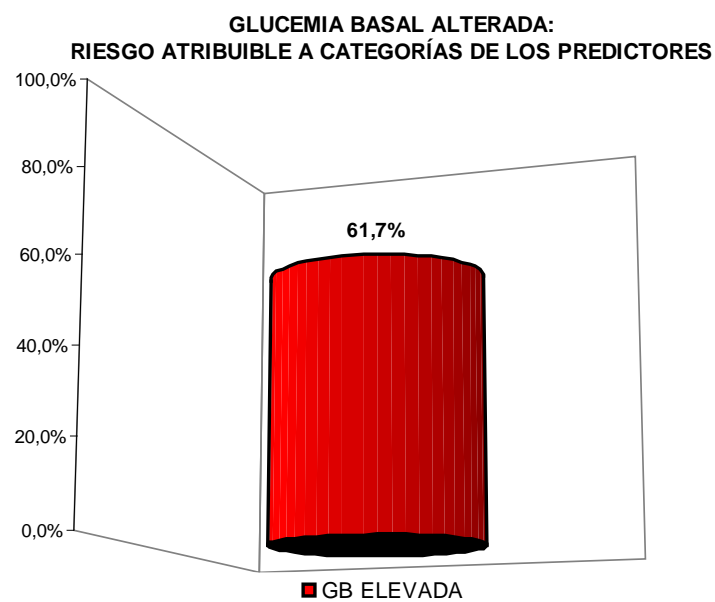
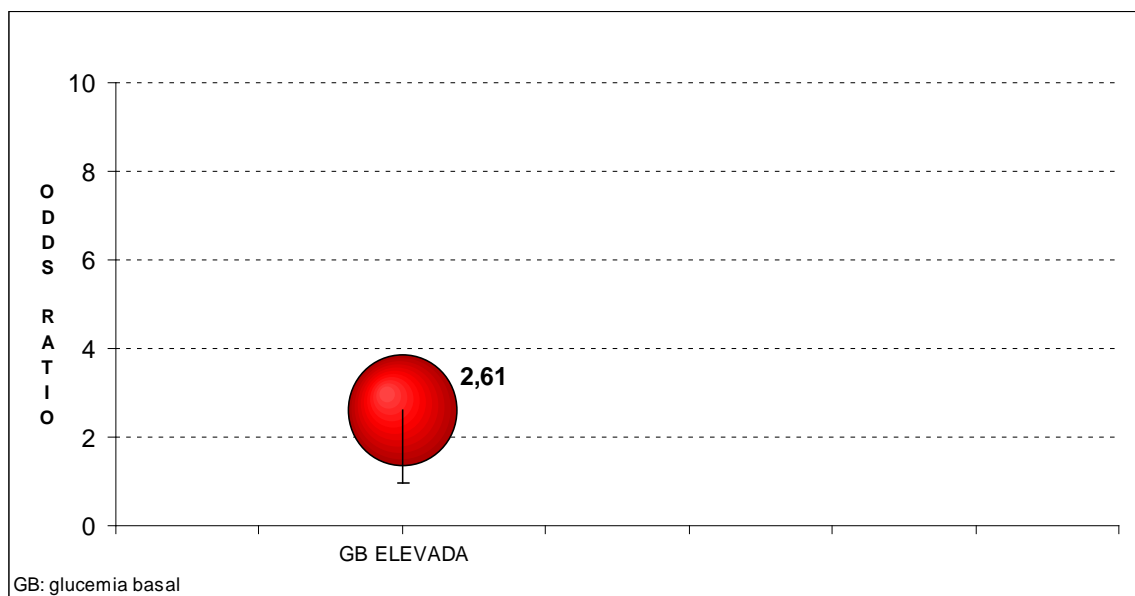
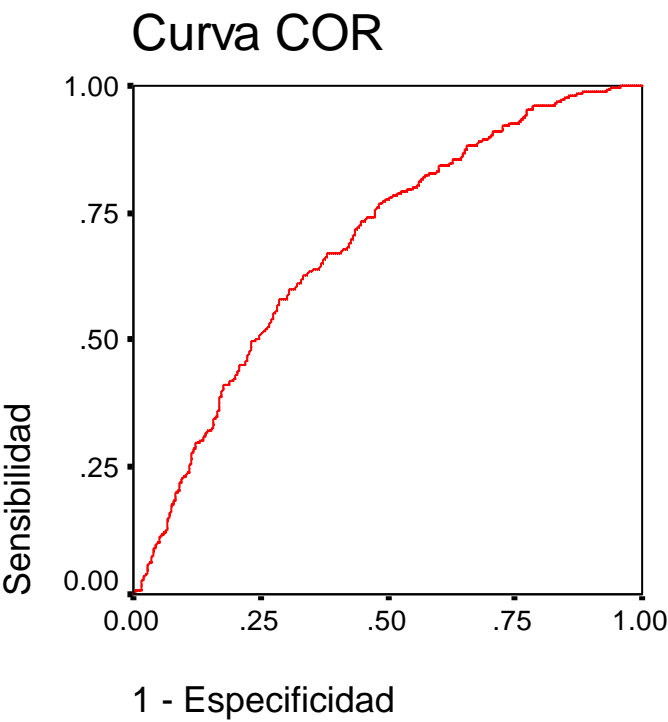


Figura 16. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 34) para la glucemia basal alterada posparto



#### 4.4.3.C) RIESGO DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA POSPARTO

La intolerancia a la glucosa (ITG) de forma aislada fue ostensible en 128 mujeres (6,3%). No se detectó una asociación significativa de este diagnóstico con ninguna de las variables objeto de estudio (tabla 36), tampoco transmutadas a continuas en un análisis adicional.

Tabla 36. Intolerancia a la glucosa posparto: análisis bivariante

INTOLERANCIA A LA GLUCOSA POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	10/233 (4,3%)	116/1800 (6,4%)	0,247	0,65 (0,34 – 1,26)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	35/ 476 (7,4%)	88/1513 (5,8%)	0,231	1,29 (0,86 – 1,93)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	28/409 (6,8%)	42/1429 (6,4%)	0,735	1,07 (0,69 – 1,66)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	39/714 (5,5%)	82/1250 (6,6%)	0,380	0,82 (0,56 – 1,22)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	9/212 (4,2%)	112/1752 (6,4%)	0,288	0,65 (0,32 – 1,30)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	10/259 (3,9%)	101/1530 (6,6%)	0,096	0,57 (0,29 – 1,10)

N/Total (%).



#### 4.4.3.D) RIESGO DE GLUCEMIA BASAL ALTERADA E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA POSPARTO

A 110 (5,4%) ascendió el número de mujeres con riesgo de diabetes catalogado por una glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa simultáneas.

Esta condición se asoció con la glucemia basal de la SOG diagnóstica de DG, así como con el área bajo la curva elevadas, el mal control glucémico en el tercer trimestre y el sobrepeso y obesidad previos a la gestación en el análisis bivariante (tabla 37).

Prevalecieron la **glucemia basal al diagnóstico de la DG** y el **IMC previo a la gestación** como predictores independientes en el modelo multivariante ajustado (tabla 38). El diagnóstico precoz de la DG fue otro factor pronóstico. No se mostró un efecto de ninguna otra variable introducida en la regresión por pasos, tampoco en el subgrupo analizado incluyendo tabaquismo. Se detectó una posible interacción significativa entre la glucemia y el IMC basales, si bien no se confirmó como factor independiente.

Con referencia al impacto, se encontró un incremento gradual del riesgo atribuible, que fue de un 3,8% por unidad de glucemia basal, y de un 5,7% por unidad de incremento del IMC. La influencia relativa correspondiente a los puntos de corte definidos para GB e IMC se muestra en tabla 39 y en la figura 17. La predictibilidad del modelo ajustado fue de un 73,9% (68,7 – 79,1) según la curva de características operativas (figura 18).

Tabla 37. Glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa simultáneas posparto: análisis bivariante

GLUCEMIA BASAL ALTERADA E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	34/233 (14,6%)	75/1803 (4,2%)	0,000	3,94 (2,56 – 6,06)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	38/477 (8,0%)	65/1515 (4,3%)	0,003	1,93 (1,28 – 1,92)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	33/410 (8,0%)	67/1429 (4,7%)	0,013	1,78 (1,16 – 1,75)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	180/715 (25,2%)	222/1252 (17,7%)	0,000	1,56 (1,25 – 1,95)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	24/212 (11,3%)	75/1755 (4,3%)	0,000	2,86 (1,76 – 4,64)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	18/260 (6,9%)	64/1532 (4,2%)	0,055	1,71 (0,99 – 2,93)

N/Total (%).

Tabla 38. GLUCEMIA BASAL ALTERADA E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1783 /2051	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL SOG	0,041	0,000	1,04 (1,03 – 1,05)	1,04 (1,02 – 1,05)	3,8 (2,0 – 4,8) %
IMC	0,055	0,018	1,10 (1,06 – 1,14)	1,06 (1,01 – 1,11)	5,7 (1,0 – 9,9) %

\*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial crónica, paridad.

\*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Tabla 39. GLUCEMIA BASAL ALTERADA E INTOLERANCIA A LA GLUCOSA POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1783 /2051	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	1,045	0,000	3,94 (2,56 – 3,06)	2,84 (1,71 – 4,72)	69,6 (50,7 – 81,2) %
SOBREPESO	0,945	0,000	2,84 (1,78 – 4,52)	2,57 (1,61 – 4,12)	59,2 (34,6 – 74,6) %
OBESIDAD	0,912	0,003	4,10 (2,39 – 7,04)	2,49 (1,38 – 4,50)	63,6 (35,1 – 79,6) %

\*AOR: odds ratio ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial crónica, paridad.

\*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Figura 17. Glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 39)

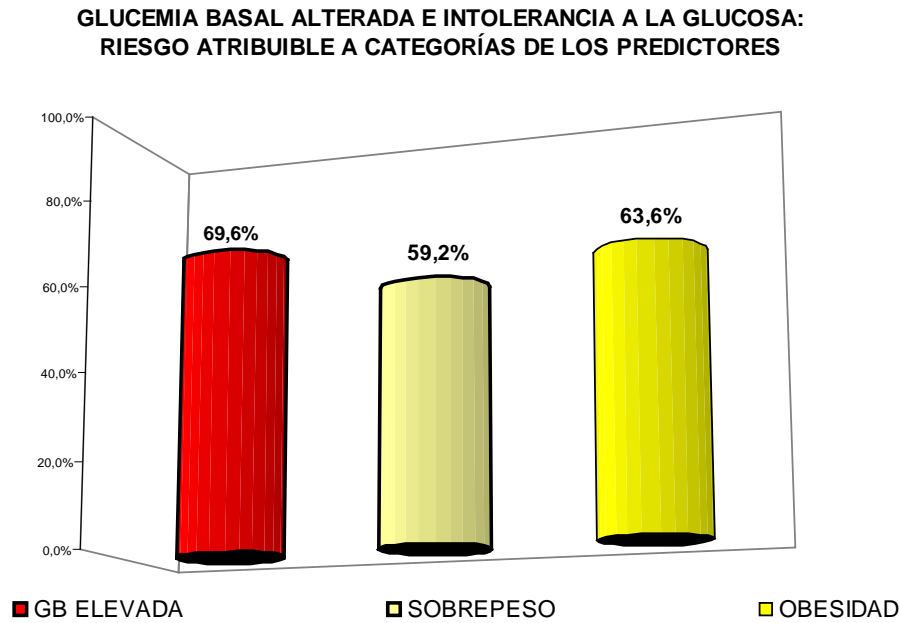
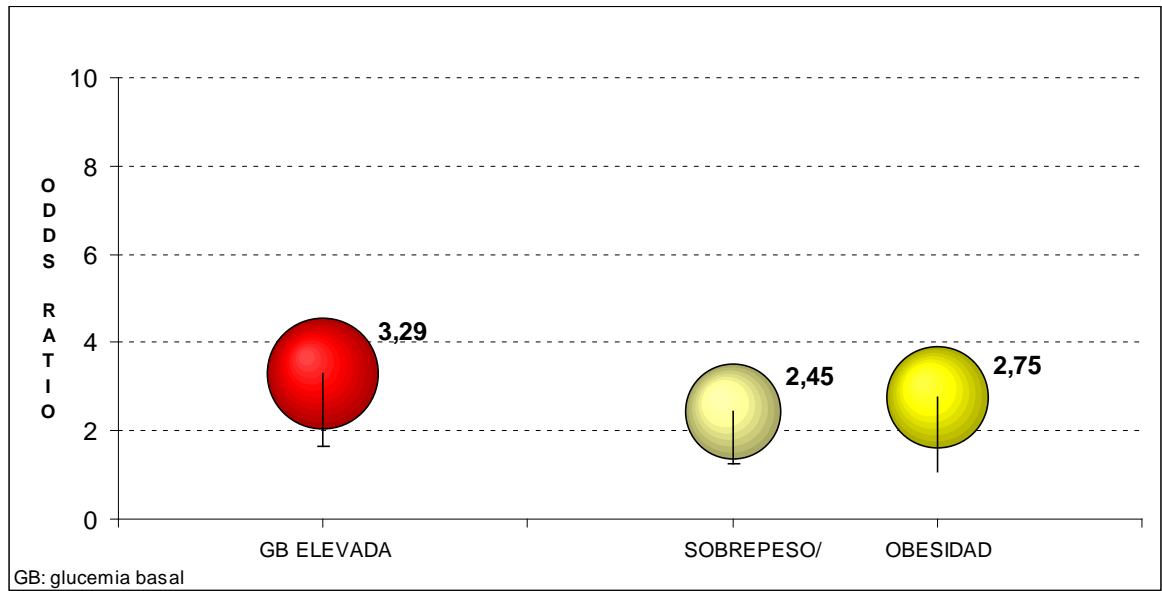
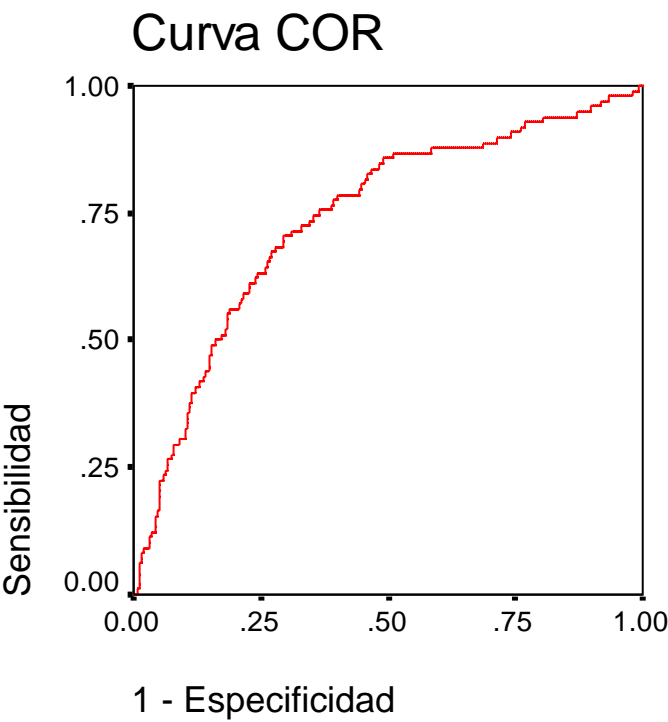


Figura 18. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 38) para la conjunción de glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa posparto



Área (IC 95%)
73,9 (68,7 – 79,1) %

#### 4.4.3.E) RIESGO DE DIABETES *MELLITUS* POSPARTO

Se identificaron 79 (3,9%) mujeres con diabetes *mellitus* en la revisión posparto.

El análisis bivalente fue superponible en cuanto al tipo de asociaciones al expuesto y común para la presencia de cualquier disglucosis y de glucemia basal alterada e intolerancia a la glucosa simultáneas (tabla 40), objetivándose una asociación con los parámetros de inicio glucídicos y ponderales y con el mal control glucémico en la evolución.

En este caso el análisis multivariante puso de manifiesto una mayor contribución de los condicionantes glucémicos de base, es decir, **glucemia basal y área bajo la curva diagnóstica de DG**, que fueron predictores independientes de diabetes posparto (tabla 41). Entre las covariables solamente la edad gestacional al diagnóstico de la DG quedó incluida como factor asociado, en sentido inverso, en el modelo por pasos. El submodelo ajustado por tabaquismo fue similar al global.

El riesgo atribuible a los parámetros independientes fue 3,8% y 1,4% respectivamente para cada incremento de la glucemia basal y del área bajo la curva. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte considerados se muestra en la tabla 42 y en la figura 19. La predictibilidad estimada fue del 83,6% (77,3 – 89,9) (figura 20).

Tabla 40. Diabetes *mellitus* posparto: análisis bivariente

DIABETES MELLITUS POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	44/233 (18,9%)	33/1800 (1,8%)	0,000	12,46 (7,75 – 20,06)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	37/476 (7,8%)	22/1513 (1,5%)	0,000	5,71 (3,33 – 9,79)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	35/409 (8,6%)	41/1429 (2,9%)	0,000	3,17 (1,99 – 5,05)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	46/714 (6,4%)	27/1250 (2,2%)	0,000	3,12 (1,92 – 5,06)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	27/212 (12,3%)	27/1752 (2,7%)	0,000	5,07 (3,07 – 8,38 )
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	11/259 (4,2%)	53/1530 (3,5%)	0,474	1,24 (0,64 – 2,40)

N/Total (%).

Tabla 41. DIABETES *MELLITUS* POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1717 /2048	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL SOG	0,037	0,001	1,08 (1,07 – 1,10)	1,04 (1,02 – 1,06)	3,8 (2,0 – 5,7) %
ÁREA BAJO LA CURVA SOG	0,014	0,000	1,02 (1,01 – 1,02)	1,014 (1,010 – 1,020)	1,4 (1,0 – 2,0) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial crónica, paridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 42. DIABETES *MELLITUS* POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1717 /2048	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	1,340	0,000	12,47 (7,45 – 20,06)	3,82 (2,11 – 6,92)	73,8 (52,6 – 85,5) %
ÁREA BAJO LA CURVA ELEVADA	1,44	0,000	5,71 (3,33 – 9,79)	4,21 (2,37 – 7,46)	76,2 (57,8 – 86,6) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad materna, edad gestacional al diagnóstico de la DG, historia familiar de diabetes mellitus, diabetes gestacional previa, hipertensión arterial crónica, paridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Figura 19. Diabetes *mellitus* posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 42)

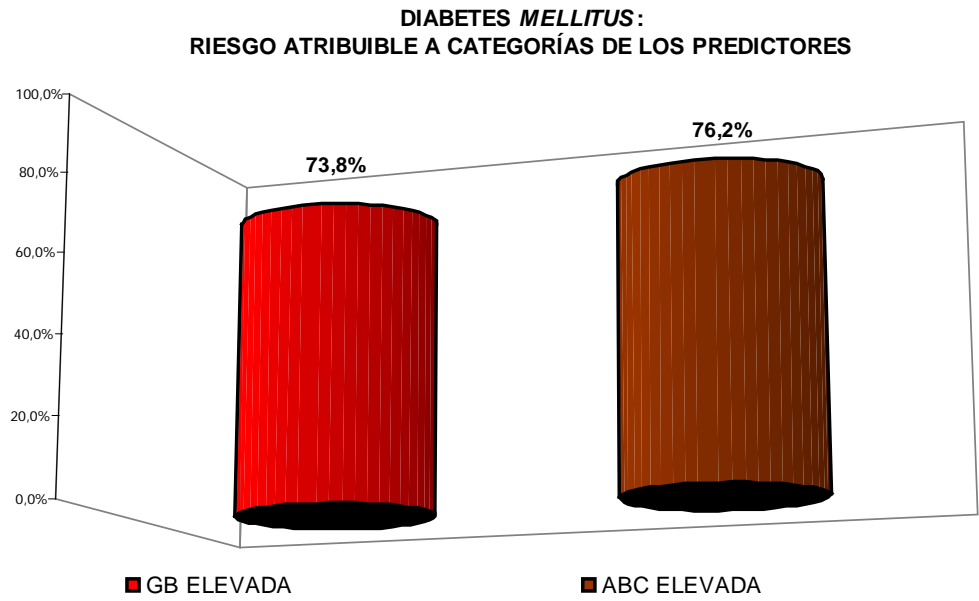
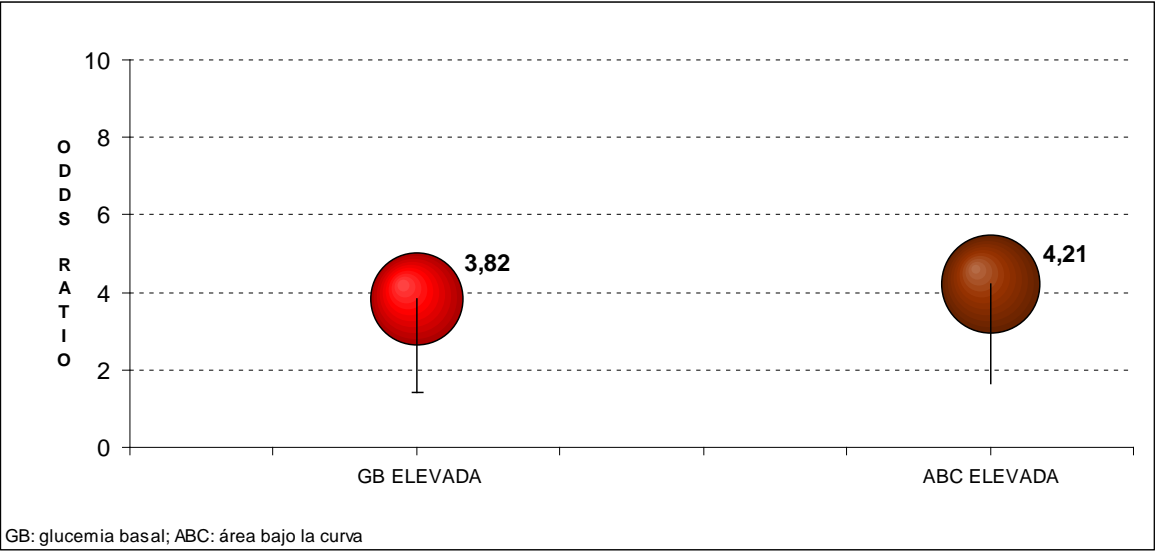
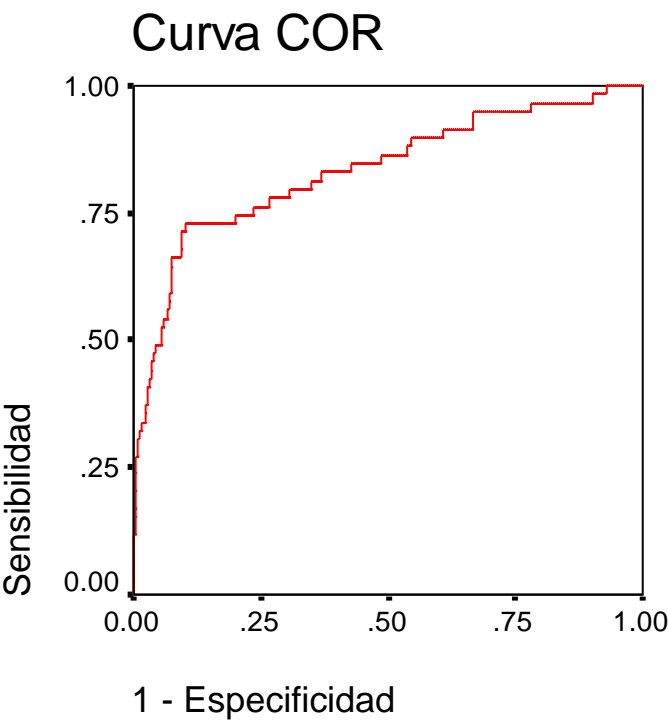


Figura 20. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 41) para el diagnóstico de diabetes posparto



Área (IC 95%)
83,6 (77,3 – 88,9) %



#### 4.4.4. IMC, SOBREPESO Y OBESIDAD POSPARTO

##### 4.4.4.A) IMC POSPARTO

El IMC posparto medio fue  $25,68 \pm 4,61 \text{ kg/m}^2$ . Se constató la utilización de anticoncepción hormonal en un subgrupo de 41 /788 (5,2%) mujeres. El IMC fue mayor en las mujeres con mayor glucemia basal, peor control glucémico durante el embarazo, sobrepeso, obesidad previos y con mayor ganancia ponderal (tabla 43).

La regresión lineal múltiple se ajustó por la edad y paridad maternas con el resultado de una correlación independiente únicamente con el **IMC previo** a la gestación y la **ganancia ponderal**, siendo el IMC previo el mayor determinante del IMC posparto. El coeficiente de correlación muestral al cuadrado alcanzó un 88,5% (tabla 44). El ajuste en sendos subgrupos por tabaco y anticoncepción hormonal no modificó la variabilidad pronosticada por los respectivos factores ponderales.

Tabla 43. IMC posparto: análisis bivariante

IMC POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	163 (29,23 $\pm$ 5,93)	1426 (25,23 $\pm$ 4,27)	0,000
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	361 (25,87 $\pm$ 4,89)	1200 (25,50 $\pm$ 4,51)	0,185
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	317 (27,20 $\pm$ 5,64)	1119 (25,33 $\pm$ 4,32)	0,000
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	560 (30,18 $\pm$ 4,36)	1027 (23,17 $\pm$ 2,34)	0,000
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	167 (35,01 $\pm$ 4,22)	1420 (24,54 $\pm$ 3,22)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	229 (28,79 $\pm$ 4,68)	1316 (25,10 $\pm$ 4,40)	0,000

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 44. IMC POSPARTO: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 1426/ 1659	β	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
IMC PREVIO A GESTACIÓN	0,917	0,000	88,5 %	86,0 %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,159	0,000		2,5 %
*Modelo ajustado por edad materna y paridad.				

#### 4.4.4.B) SOBREPESO U OBESIDAD POSPARTO

Se identificaron 774 (46,7%) mujeres con un IMC mayor o igual a 25 kg/m<sup>2</sup> en la revisión posparto.

El análisis bivariante fue similar al obtenido para el IMC medio, de forma que el sobrepeso u obesidad posparto se relacionaron con la glucemia basal elevada, el mal control glucémico, el sobrepeso y/u obesidad previos a la gestación y la ganancia ponderal elevada en el transcurso de la misma (tabla 45). Asimismo, ajustado por edad y paridad, el modelo multivariante puso de relieve un efecto independiente del **IMC basal** y la **ganancia ponderal**, ésta última de efecto más acentuado (tabla 46) que para el IMC medio. El subajuste por tabaco y anticoncepción hormonal no aportó modificaciones de los riesgos estimados.

Los riesgos atribuibles a incrementos del IMC basal y del ratio de ganancia ponderal fueron 64,8% y 93,7% respectivamente. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte previamente definidos se muestra en la tabla 47 y en la figura 21. La predictibilidad del modelo global fue de un 95,7% (94,8 – 96,6) según la curva COR (figura 22).

Tabla 45. Sobrepeso u obesidad posparto: análisis bivalente

SOBREPESO U OBESIDAD POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	123/163 (75,5%)	736/1589 (46,3%)	0,000	4,08 (2,81 – 5,92)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	176/361 (48,8%)	539/1200 (44,9%)	0,206	1,17 (0,92 – 1,48)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	186/317 (58,7%)	495/1119 (44,2%)	0,000	1,79 (1,39 – 2,31)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	531/560 (94,8%)	204/1027 (19,9%)	0,000	73,87 (49,32 – 110,64)
OBESIDAD vs. NORMOPESO	167/167 (100%)	568/1420 (40,0%)	0,000	No calculable
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	181/229 (79,0%)	534/1316 (40,6%)	0,000	5,52 (3,97 – 7,63)

N/Total (%).

Tabla 46. SOBREPESO U OBESIDAD POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1426 /1659	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
IMC PREVIO A GESTACIÓN	1,045	0,000	2,76 (2,49 – 3,05)	2,84 (2,53 – 3,20)	64,8 (60,5 – 68,8) %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	2,758	0,000	5.52 (3.94 – 7.73)	15,76 (8,17 – 30,43)	93,7 (87,7 – 96,7) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad materna, paridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 47. SOBREPESO U OBESIDAD POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1426 /1659	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
SOBREPESO	4,171	0,000	69,06 (46,91 – 101,67)	64,75 (43,60 – 96,17)	98,5 (97,7 – 99,0) %
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA	1,171	0,000	5,37 (3,86 – 7,48)	3,23 (2,08 – 5,02)	69,0 (51,9 – 80,1) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad materna, paridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Figura 21. Sobrepeso u obesidad posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 47)

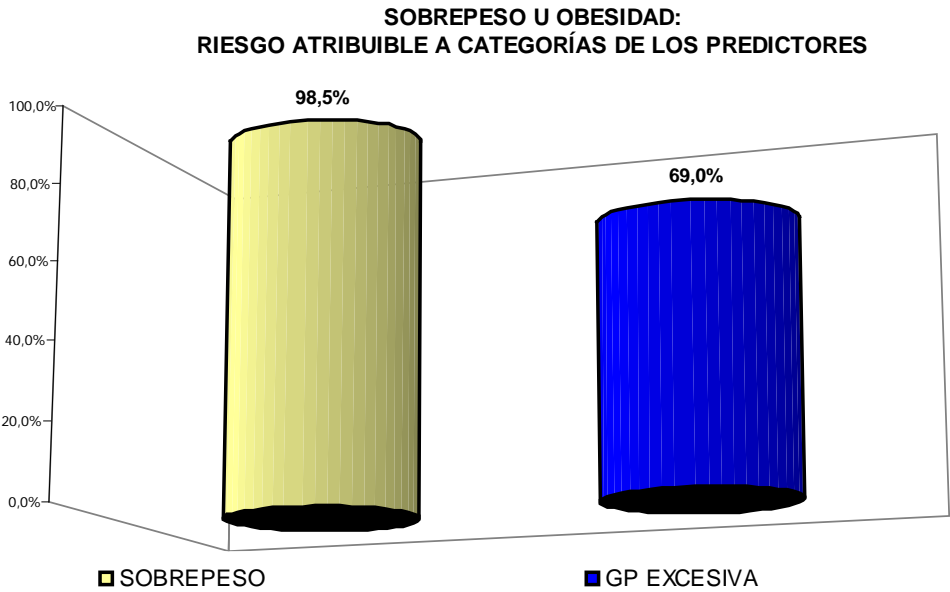
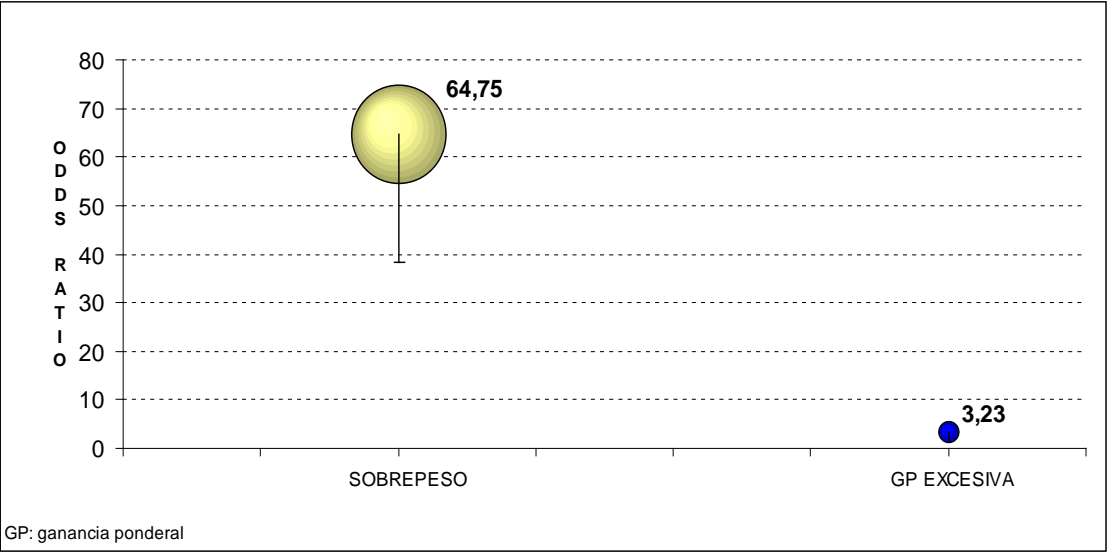
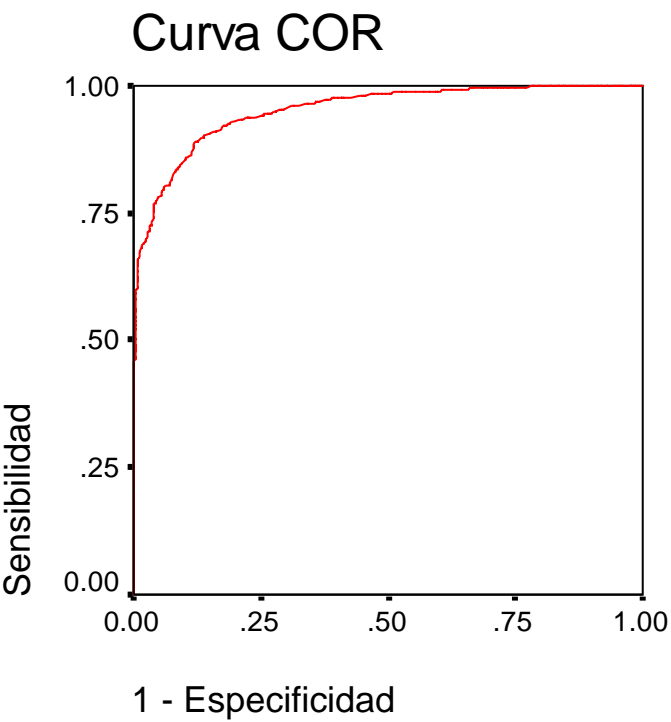


Figura 22. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 46) para el sobrepeso u obesidad posparto



Área (IC 95%)
95,7 (94,8 – 96,6) %

#### 4.4.4.C) SOBREPESO POSPARTO

Se detectó sobrepeso en 520 mujeres (31,3%) en la revisión posparto. El análisis bivariante no detectó asociación con el control glucémico en esta ocasión. Por lo demás, el análisis fue en todo superponible al apartado previo, siendo ostensible en el modelo final un riesgo independiente de **IMC basal** y del ratio de **ganancia ponderal**, ésta última de nuevo más marcada que para el IMC medio (tablas 48 y 49).

Los riesgos atribuibles fueron se aproximaron a los obtenidos para sobrepeso u obesidad: 66,6% del IMC basal y 93,8% correspondiente a la ganancia de peso. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte de los parámetros ponderales se muestra en la tabla 50 y en la figura 23. El área bajo la curva COR fue del 94,0% (92,7 – 95,2) (figura 24).

Tabla 48. Sobrepeso posparto: análisis bivariante

SOBREPESO POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	63/163 (38,7%)	431/1426 (30,2%)	0,028	1,45 (1,04 – 2,03)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	117/361 (32,4%)	365/1200 (30,4%)	0,472	1,10 (0,85 – 1,41)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	106/317 (33,4%)	348/1119 (31,1%)	0,429	1,11 (0,85 – 1,45)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	294/560 (52,5%)	200/1027 (19,5%)	0,000	4,57 (3,64 – 5,73)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	11/167 (6,6%)	483/1420 (34,0%)	0,000	0,14 (0,07 – 0,26)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	109/229 (47,6%)	371/1316 (28,2%)	0,000	2,34 (1,71 – 3,08)

N/Total (%).

Tabla 49. SOBREPESO POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1344/ 1402	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
IMC PREVIO A GESTACIÓN	1,094	0,000	2,75 (2,47 – 3,06)	2,99 (2,64 – 3,38)	66,6 (62,1 – 70,4) %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	2,786	0,000	3,05 (4,19 – 8,73)	16,21 (8,61 – 30,53)	93,8 (88,4 – 96,7) %
*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad materna, paridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					

Tabla 50. SOBREPESO POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1344/ 1402	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
SOBREPESO	3,608	0,000	39,21 (26,43 – 58,17)	36,90 (24,64 – 55,27)	97,3 (95,9 – 98,2) %
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA	1,085	0,000	4,65 (3,26 – 6,64)	2,96 (1,19 – 4,65)	66,2 (47,1 – 78,5) %
*AOR: odds ratio ajustada por edad materna, paridad. **RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.					



Figura 23. Sobrepeso posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 50)

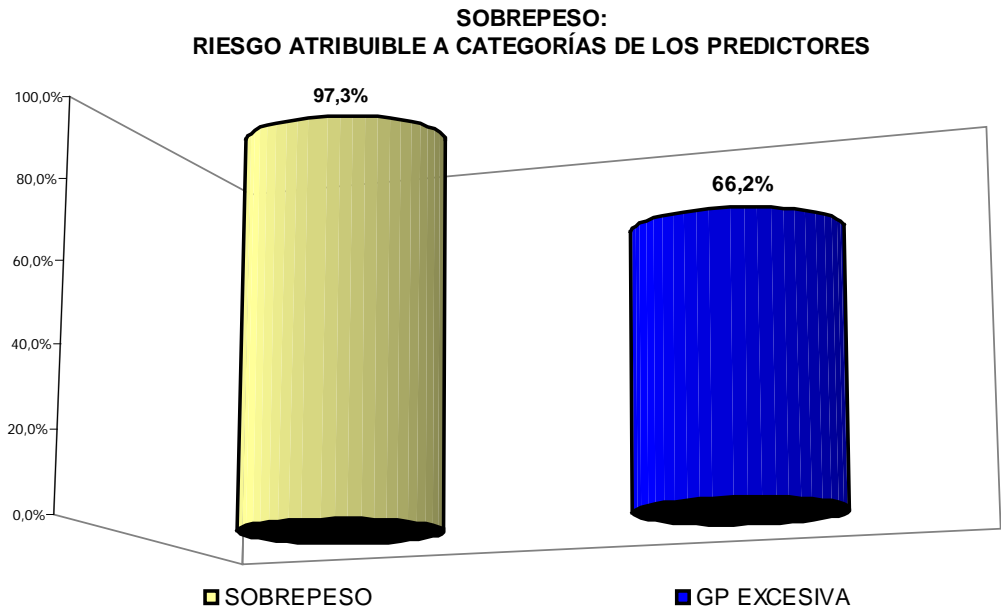
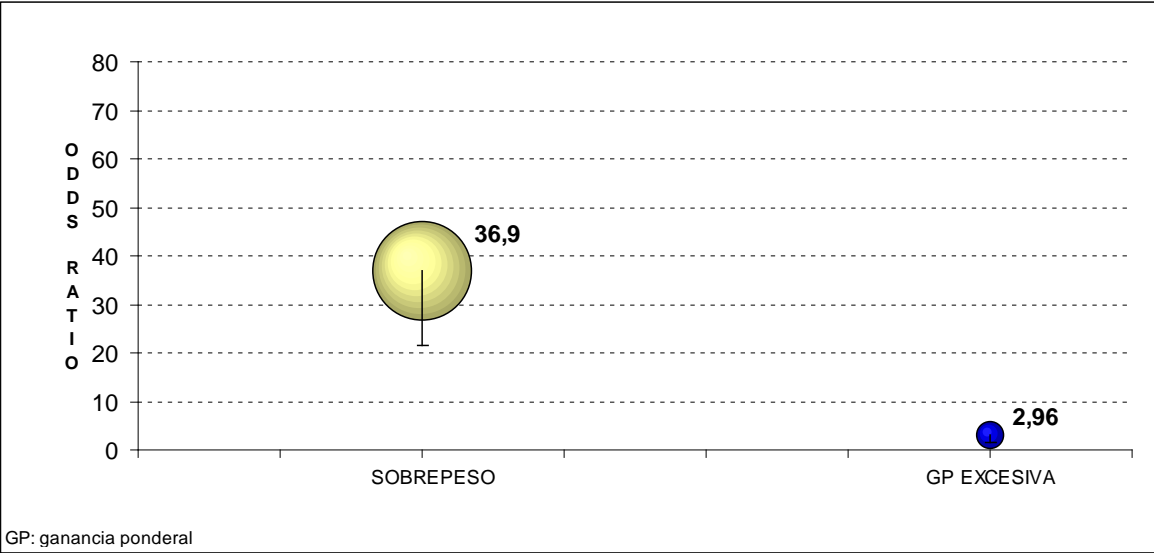
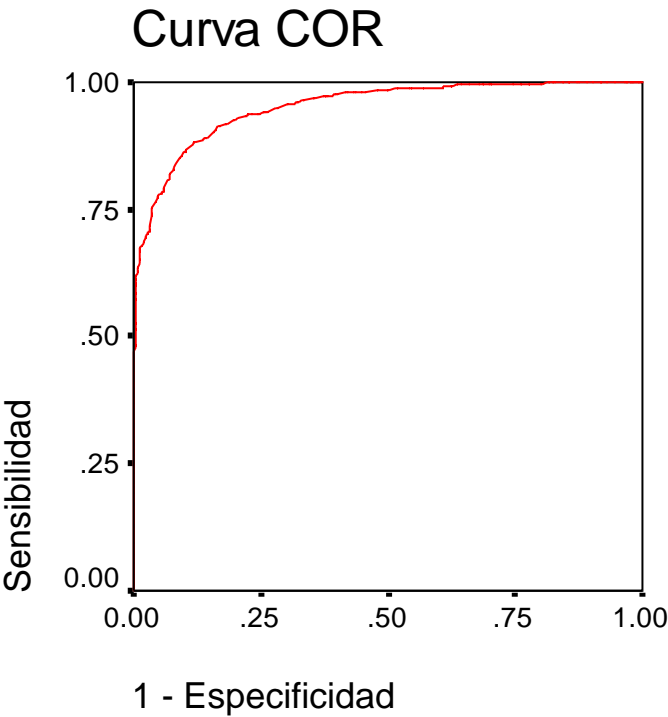


Figura 24. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 49) para el sobrepeso posparto



Área (IC 95%)
94,0 (92,7 – 95,2) %

#### 4.4.4.D) OBESIDAD POSPARTO

En 257 (15,5%) mujeres se constató obesidad posparto. Este parámetro se asoció con la glucemia basal al diagnóstico de la DG, el control glucémico, sobrepeso y obesidad previos y con la ganancia ponderal en el análisis bivariante, que fue por tanto similar al descrito para el IMC medio posparto (tabla 51). Del mismo modo, el análisis multivariante mostró una relación independiente con el **IMC previo al embarazo** y la **ganancia ponderal** (tabla 52). Edad y paridad no quedaron incluidas en el modelo por pasos. Tampoco el hábito tabáquico o la toma de anticoncepción hormonal influyeron de forma significativa en los respectivos subgrupos evaluados.

Se detectó un riesgo atribuible del 61,2% por unidad de IMC y del 78,7% por cada incremento del ratio. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte definidos se muestra en la tabla 53 y en la figura 25. El área bajo la curva COR identificó una predictibilidad del 97,5% (96,4 – 98,7) (figura 26).

Tabla 51. Obesidad posparto: análisis bivalente

OBESIDAD POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	60/163 (36,8%)	184/1426 (12,9%)	0,000	3,93 (2,76 – 5,60)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	59/361 (16,3%)	176/1200 (14,7%)	0,450	1,14 (0,82 – 1,57)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	81/317 (25,6%)	148/1119 (13,2%)	0,000	2,25 (1,66 – 3,06)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	237/560 (42,3%)	6/1027 (0,6%)	0,000	124,86 (55,00–283,44)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	156/167 (93,4%)	87/1420 (6,1%)	0,000	217,29 (113,58–415,71)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	72/229 (31,4%)	165/1316 (12,5%)	0,000	3,20 (2,32 – 4,42)

N/Total (%).

Tabla 52. OBESIDAD POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1583/ 1659	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
IMC PREVIO A GESTACIÓN	0,947	0,000	2,30 (2,07 – 2,56)	2,58 (2,24 – 2,98)	61,2 (55,4 – 66,4) %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,881	0,005	2,77 (2,03 – 3,79)	4,70 (2,65 – 8,35)	78,7 (62,3 – 88,0) %

\*AOR: odds ratio por unidad y ajustada por edad materna, paridad. \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Tabla 53. OBESIDAD POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1583/ 1659	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
SOBREPESO	3,627	0,000	49,06 (19,73 – 121,99)	37,59 (16,16 – 87,45)	97,3 (93,8 – 98,9) %
OBESIDAD	7,723	0,000	2284,06 (819,28 – 6367,77)	2258 (824,03 – 6191,42)	100 (99,9 – 100,0) %
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA	0,668	0,006	3,15 (2,29 – 4,34)	1,95 (1,21 – 3,14)	48,7 (17,4 – 68,2) %

\*AOR: odds ratio ajustada por edad materna, paridad. \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Figura 25. Obesidad posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 53)

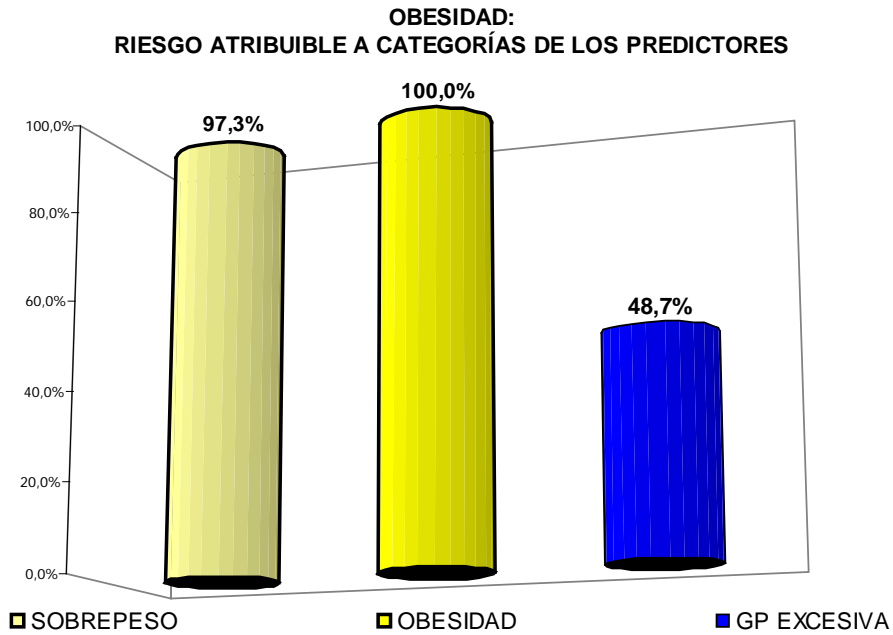
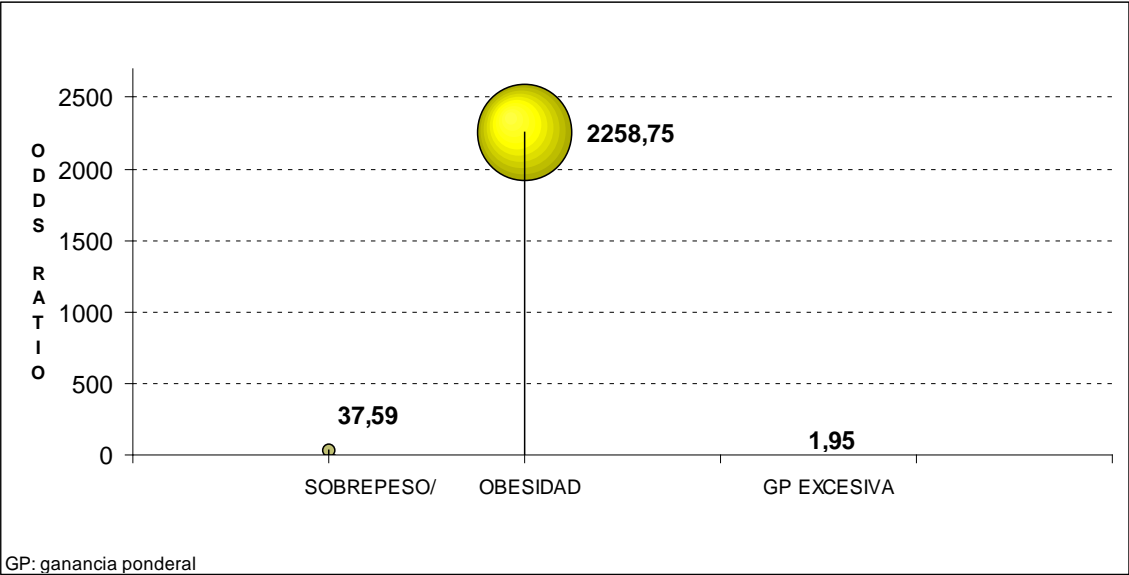
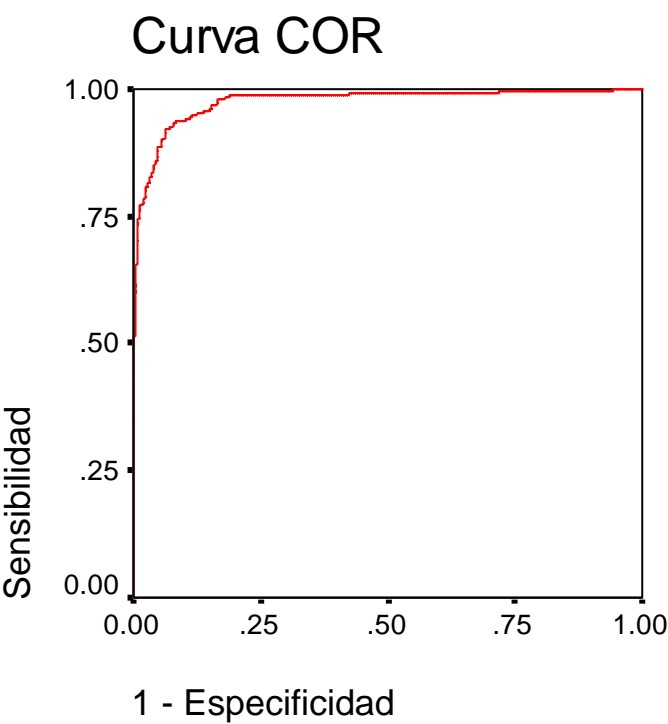


Figura 26. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 52) para la obesidad posparto



Área (IC 95%)
97,5 (96,4 – 98,7) %

#### 4.4.5. CINTURA POSPARTO

La medida de cintura media tras el parto fue de  $81,66 \pm 10,66$  cm. Los resultados del análisis bivalente fueron similares a los expuestos para el IMC y obesidad posparto en cuanto a la asociación con la glucemia basal elevada al diagnóstico de la DG, el control glucémico elevado en la evolución, sobrepeso u obesidad previos al embarazo y ganancia ponderal adquirida en exceso (tabla 54).

La regresión lineal múltiple incluyó estas variables controladas por edad y paridad maternas, objetivándose una correlación independiente y significativa con el **control glucémico**, el **IMC previo** y la **ganancia ponderal**, con un claro predominio del IMC previo (tabla 55). La edad materna aportó un 0,1% a la variabilidad del modelo. El cuadrado del coeficiente de correlación muestral corregido ascendió a un 63,3%, siendo ésta una medida de la variabilidad pronosticada. No se objetivó la influencia del control glucémico en el subgrupo controlado por anticoncepción hormonal. El modelo fue similar al global en el subgrupo que incluyó el hábito tabáquico.

Tabla 54. Cintura posparto: análisis bivalente

CINTURA POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	163 (89,03 $\pm$ 13,12)	1426 (80,75 $\pm$ 9,90)	0,000
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	361 (82,22 $\pm$ 11,10)	1200 (81,28 $\pm$ 10,33)	0,135
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	317 (85,21 $\pm$ 12,65 )	1119 (81,01 $\pm$ 9,93)	0,000
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	560 (90,77 $\pm$ 10,32)	1027 (76,64 $\pm$ 6,73)	0,000
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	167 (99,91 $\pm$ 10,39)	1420 (79,48 $\pm$ 8,31)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	229 (87,75 $\pm$ 10,60)	1316 (80,64 $\pm$ 10,23)	0,000

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 55. CINTURA POSPARTO: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 1476 /1659	β	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
CONTROL GLUCÉMICO	0,054	0,001	63,3 %	0,3 %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	0,769	0,000		62,1 %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,088	0,000		0,9 %
*Modelo ajustado por edad y paridad.				



#### 4.4.6. METABOLISMO LIPÍDICO POSPARTO

##### 4.4.6.A) LDL-COLESTEROL

El valor medio de LDL-colesterol fue de  $112,51 \pm 31,23$  mg/dl en las pacientes que acudieron a una primera revisión posparto. Fueron excluidas del análisis siete mujeres cuya trigliceridemia simultánea fue de 400 mg/dl o superior. El diagnóstico previo de hiperlipemia genética, en concreto hipercolesterolemia familiar, se dio en un caso.

El valor de LDL-colesterol no aumentó de forma significativa en relación con las variables estudiadas en el análisis bivariante (tabla 56). Analizamos entonces si existían diferencias más sensibles que pudieran ser detectadas mediante la comparación de las mismas variables tomadas como continuas. Para ello la variable de agrupación fue un LDL-colesterol de 160 mg/dl como punto de corte, adecuado al *score* de Framingham para mujeres con 0-1 factores de riesgo en principio. Se detectó únicamente una mayor hemoglobina glicada media en mujeres que subsiguientemente tuvieron un LDL más elevado (media  $\pm$  DE:

$5,25 \pm 0,38$  frente a  $5,16 \pm 0,42$ ,  $p$  0,039). Sin embargo no se encontró una correlación significativa entre ambos parámetros cuando se efectuó una regresión lineal (coeficiente de correlación de Pearson 0,32,  $p$  0,128). No se encontraron asociaciones de otro tipo en un análisis adicional de regresión no lineal y de la varianza.

El control por edad materna no modificó el resultado de la regresión lineal efectuada. No habiendo detectado un efecto de las variables ponderales objeto de estudio, se controló por IMC posparto sin evidencia de su efecto. Tampoco se objetivó un efecto de la anticoncepción oral en el subgrupo evaluado. Únicamente se obtuvo un efecto independiente del tabaquismo en el subgrupo controlado por dicho factor ( $\beta$  0,090,  $p$  0,001; R cuadrado corregida 0,8%).

Tabla 56. LDL-colesterol posparto: análisis bivalente

LDL-COLESTEROL POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	126 (110,70 $\pm$ 32,13)	1168 (112,44 $\pm$ 31,25)	0,554
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	293 (113,09 $\pm$ 33,28)	980 (112,22 $\pm$ 30,77)	0,674
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	254 (114,62 $\pm$ 32,89)	908 (111,52 $\pm$ 30,75)	0,180
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	452 (114,13 $\pm$ 31,35)	843 (111,39 $\pm$ 31,26)	0,134
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	142 (113,34 $\pm$ 31,41)	1153 (112,22 $\pm$ 31,31)	0,688
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	194 (113,12 $\pm$ 33,25)	1077 (112,03 $\pm$ 30,75)	0,653

N (media  $\pm$  DE).

#### 4.4.6.B) HDL-COLESTEROL

El nivel medio de HDL-colesterol fue de  $56,01 \pm 12,47$  mg/dl en la primera revisión posparto. Una paciente tuvo una hipercolesterolemia familiar previamente diagnosticada.

El análisis bivalente objetivó una asociación significativa del descenso de HDL-colesterol medio en mujeres que habían tenido una glucemia basal elevada al diagnóstico de la DG, sobrepeso u obesidad previos al embarazo y una ganancia ponderal excesiva (tabla 57).

Dichos parámetros fueron controlados por edad materna en una regresión lineal múltiple, hallándose una correlación independiente y significativa de la **glucemia basal**, el **IMC previo** al embarazo y de la **ganancia ponderal**, aportando el IMC la mayor fracción de la variabilidad pronosticada. Asimismo se objetivó un efecto del tabaquismo, que adicionó un 2,1% al coeficiente de correlación muestral. En este caso fue asumible un 10,6% de casos perdidos respecto a la muestra global, por lo que se tomó este modelo como definitivo (tabla 58). El ajuste por anticoncepción hormonal no aportó modificaciones en el subgrupo evaluado. La variabilidad explicada por el modelo fue de un 9,1%.

Tabla 57. HDL-colesterol posparto: análisis bivariante

HDL-COLESTEROL POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	130 (52,72 $\pm$ 12,50)	1215 (56,52 $\pm$ 12,40)	0,001
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	304 (55,26 $\pm$ 12,61)	1020 (56,49 $\pm$ 12,44)	0,132
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	262 (54,90 $\pm$ 13,15)	944 (56,35 $\pm$ 12,17)	0,093
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	464 (52,91 $\pm$ 12,34)	882 (57,82 $\pm$ 12,17)	0,000
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	144 (50,90 $\pm$ 11,76)	1202 (56,75 $\pm$ 12,38)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	202 (52,92 $\pm$ 12,63)	1119 (56,79 $\pm$ 12,33)	0,000

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 58. DISMINUCIÓN DE HDL-COLESTEROL POSPARTO: REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 1280 /1431	β	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
GLUCEMIA BASAL SOG	0,088	0,002	9,1 %	0,7 %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	0,185	0,000		5,0 %
RATIO DE GANANCIA PONDERAL	0,093	0,000		1,0 %
*Modelo ajustado por edad materna y tabaquismo.				

#### 4.4.6.C) TRIGLICERIDEMIA POSPARTO

El nivel de triglicéridos medio fue de  $92,15 \pm 54,56$  (P50 78,00) mg/dl. Se había constatado un origen genético del nivel elevado en una paciente con diagnóstico de hipertrigliceridemia familiar.

Se dieron incrementos significativos de la trigliceridemia en relación con todos los parámetros glucídicos y ponderales evaluados: glucemia y área bajo la curva basales, control glucémico, sobrepeso y obesidad previos y ganancia ponderal adquirida (tabla 59).

Se asociaron de forma independiente la **glucemia y área bajo la curva al diagnóstico** así como el **IMC basal** en una regresión lineal múltiple ajustada por edad y tabaquismo (tabla 60). Este último factor aportó un 1,2% a la variabilidad del modelo. Prevalció el efecto del IMC como en el apartado previo. No hubo cambios ostensibles en el subgrupo controlado por anticoncepción hormonal. El cuadrado del coeficiente de correlación muestral fue de un 9,5%.

Tabla 59. Trigliceridemia posparto : análisis bivariante

TRIGLICERIDEMIA POSPARTO			p
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	142 (107,81 $\pm$ 77,11)	1281 (89,71 $\pm$ 51,29)	0,007
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	322 (101,89 $\pm$ 60,93)	1077 (88,41 $\pm$ 52,53)	0,000
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	282 (99,72 $\pm$ 64,58)	1003 (89,53 $\pm$ 50,67)	0,015
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	495 (105,62 $\pm$ 63,25)	928 (84,40 $\pm$ 48,06)	0,003
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	154 (120,68 $\pm$ 71,70)	1269 (88,28 $\pm$ 51,25)	0,000
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	208 (100,64 $\pm$ 58,77)	1184 (90,52 $\pm$ 54,29)	0,021

N (media  $\pm$  DE).

Tabla 60. TRIGLICERIDEMIA POSPARTO : REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE

N = 1364 /1526	β	p	R cuadrado corregida*	Cambio en R cuadrado
GLUCEMIA BASAL SOG	1,307 <sup>-3</sup>	0,000	10,8 %	0,5 %
ÁREA BAJO LA CURVA SOG	3,371 <sup>-4</sup>	0,002		1,3 %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	1,092 <sup>-2</sup>	0,004		1,2 %
*Modelo ajustado por edad materna, tabaquismo.				

#### 4.4.7. HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSPARTO

Tuvieron hipertensión arterial 179 (11,0%) mujeres entre las que acudieron a la primera revisión posparto. No hubo glomerulopatías u otro tipo de enfermedad renal entre ellas. Treinta y tres (2,1%) tenían hipertensión arterial previa al embarazo.

Entre las variables evaluadas, la existencia de una glucemia elevada al diagnóstico de la DG y de sobrepeso u obesidad previos a la gestación se relacionaron con la hipertensión posparto de forma significativa en el análisis bivalente (tabla 61).

El análisis multivariante incluyó éstas junto a la edad materna y la existencia de hipertensión crónica como factores de control, quedando incluidos ambos en el modelo final en el cual la **glucemia e IMC basales** fueron las predictoras independientes de forma significativa (tabla 62). Se detectó entre ambas una interacción que no tuvo un efecto independiente de ambos parámetros ni mejoró la variabilidad pronosticada. No se advirtió una modificación relevante del efecto de las predictoras, respecto al análisis crudo, en el modelo ajustado. De modo similar, el subanálisis ajustado por tabaquismo no introdujo modificaciones respecto al modelo global.

El riesgo de hipertensión atribuible a cada incremento unitario de la glucemia fue de un 2,0%, y de un 10,0% el atribuible a cada unidad de IMC. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte previamente definidos se muestra en la tabla 63 y en la figura 27. La predictibilidad del modelo global alcanzó un 70,3% (65,9 – 74,7) medida por el área de la curva COR (figura 28).

Tabla 61. Hipertensión arterial posparto: análisis bivariante

HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	32/171 (20,5%)	144/1449 (9,9%)	0,000	2,33 (1,55 – 3,51)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	43/350 (12,3%)	121/1156 (10,5%)	0,329	1,20 (0,83 – 1,74)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	34/302 (11,3%)	116/1083 (10,7%)	0,755	1,06 (0,71 – 1,56)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	102/538 (19,0%)	67/993 (6,7%)	0,000	3,23 (2,33 – 4,49)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	46/163 (28,2%)	123/1368 (9,0%)	0,000	3,98 (2,67 – 5,87)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	29/221 (13,1%)	137/1275 (10,7%)	0,297	1,26 (0,82 – 1,93)

N/Total (%).

Tabla 62. HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1604 /1631	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL SOG	0,016	0,007	1,027 (1,017 – 1,037)	1,020 (1,004 – 1,028)	2,0 (0,4 – 2,7) %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	0,130	0,000	1,14 (1,11 – 1,17)	1,12 (1,08 – 1,15)	10,7 (7,4 – 13,0) %

\*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad materna e hipertensión arterial previa al embarazo.  
 \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Tabla 63. HIPERTENSIÓN ARTERIAL POSPARTO: REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1604 /1631	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	0,614	0,012	2,71 (1,77 – 4,15)	1,85 (1,14 – 2,99)	45,9 (12,3 – 65,4) %
SOBREPESO	0,757	0,000	2,42 (1,68 – 3,48)	2,13 (1,46 – 3,12)	53,1 (31,5 – 64,9) %
OBESIDAD	1,371	0,000	5,14 (3,39 – 7,79)	3,94 (2,48 – 6,26)	74,6 (59,7 – 84,0) %

\*AOR: odds ratio ajustada por edad materna e hipertensión arterial previa al embarazo.  
 \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.



Figura 27. Hipertensión arterial posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 63)

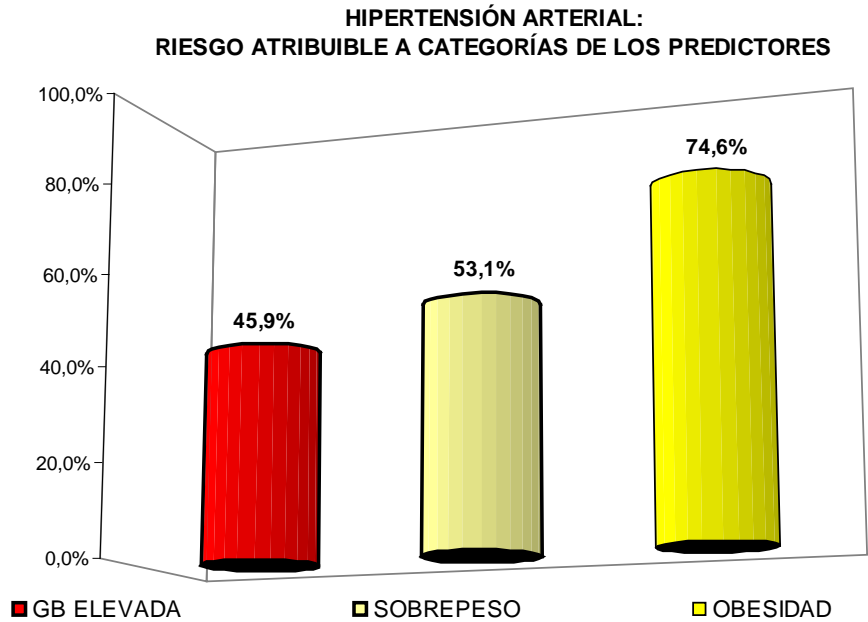
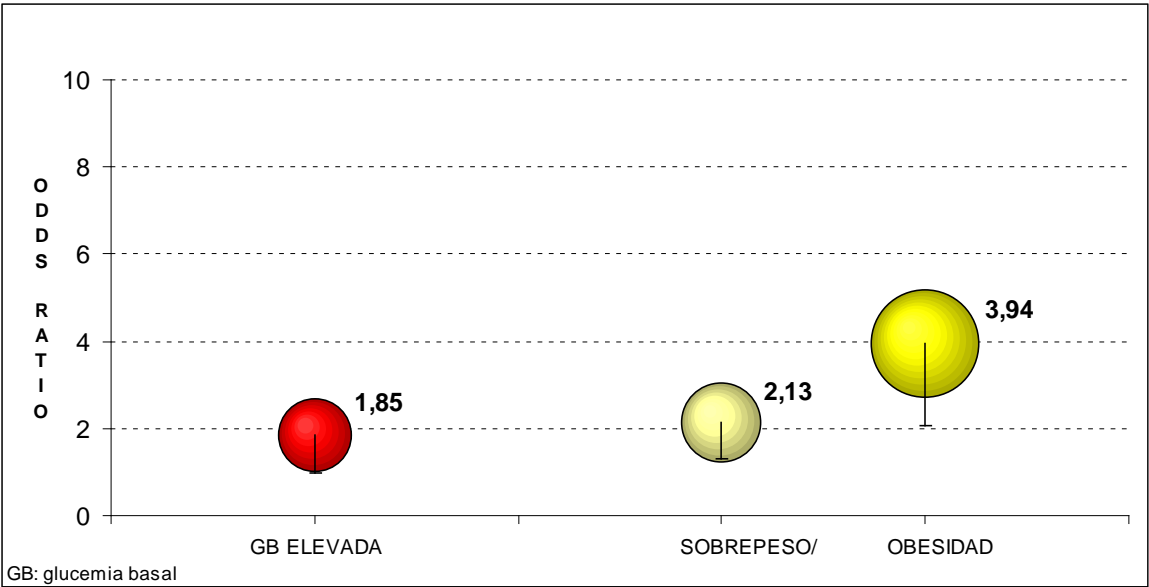
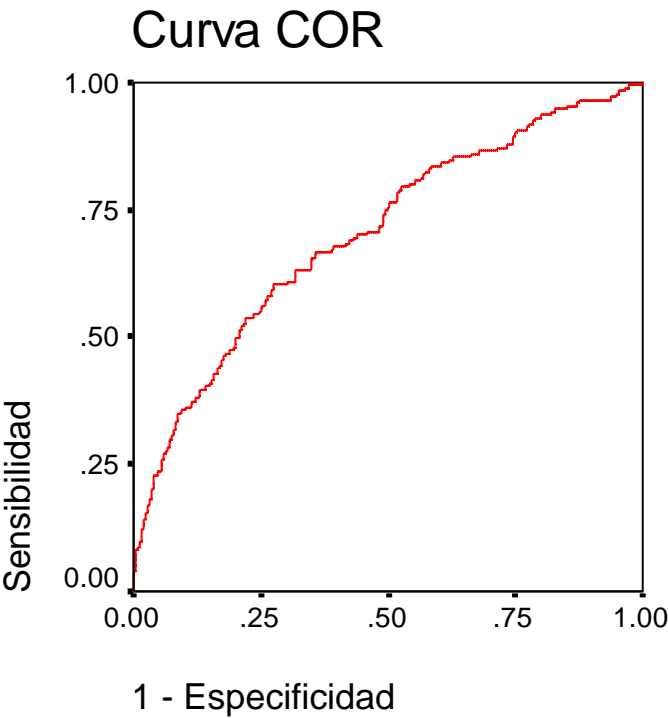


Figura 28. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 62) para el diagnóstico de hipertensión arterial posparto



Área (IC 95%)
70,3 (65,9 – 74,7) %

#### 4.4.8. SÍNDROME METABÓLICO POSPARTO

La conjunción de al menos tres factores definitorios de síndrome metabólico (SM) según los criterios *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP) III (188) se dio en 155 (12,0%) mujeres atendidas en una primera revisión posparto.

El análisis bivalente puso de manifiesto una asociación significativa de todas las variables evaluadas con el diagnóstico de síndrome metabólico: glucemia basal y área bajo la curva elevadas al diagnóstico de la DG, mal control glucémico, sobrepeso y obesidad basales así como la ganancia ponderal excesiva en la gestante (tabla 64).

Estas variables fueron controladas por factores relacionados con alguno de los componentes del síndrome metabólico en los análisis previos: edad materna, diabetes gestacional manifestada en un embarazo previo al reciente, hipertensión arterial previa a la gestación y hábito tabáquico. El tabaquismo fue incluido en el modelo global, dada la amplitud del subgrupo con el dato documentado en este caso (95,7% de la muestra). Se verificó una asociación independiente y significativa del SM con ambos parámetros basales: **glucemia basal al diagnóstico de la DG e IMC previo al embarazo** (tabla 65). Hipertensión arterial previa y tabaquismo quedaron incluidos en el modelo por pasos sin que se modificara el efecto de los parámetros evaluados. No se detectó una interacción entre las variables glucémica y ponderal.

Se obtuvo un riesgo de SM atribuible al incremento unitario de la glucemia basal de un 5,4%, y de un 21,3% para cada incremento del IMC previo. El impacto relativo correspondiente a los puntos de corte previamente definidos se muestra en la tabla 66 y en la figura 29. La predictibilidad pronosticada por el modelo fue del 87,2% (84,2 – 90,3) de acuerdo con la curva COR (figura 30).

Tabla 64. Síndrome metabólico posparto (ATP-III): análisis bivariante

SÍNDROME METABÓLICO POSPARTO			p	OR (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL $\geq 105$ vs. $< 105$ mg/dl	42/125 (33,6%)	110/1155 (9,5%)	0,000	4,81 (3,16 – 7,32)
ÁREA BAJO LA CURVA $\geq P75$ vs. $< P75$	46/288 (16,0%)	102/972 (10,5%)	0,011	1,62 (1,11 – 2,36)
MAL vs. BUEN CONTROL GLUCÉMICO	48/253 (19,0%)	94/900 (10,4%)	0,000	2,01 (1,37 – 2,94)
SOBREPESO U OBESIDAD vs. NORMOPESO	131/449 (29,2%)	23/829 (2,8%)	0,000	14,44 (9,10 – 22,91)
OBESIDAD vs. NO OBESIDAD	70/140 (50,0%)	84/1138 (7,4%)	0,000	12,55 (8,42 – 18,70)
GANANCIA PONDERAL EXCESIVA vs. ADECUADA	37/191 (19,4%)	113/1064 (10,6%)	0,001	2,02 (1,34 – 3,04)

N/Total (%).

Tabla 65. SÍNDROME METABÓLICO POSPARTO (ATP-III): REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

N = 1016 /1287	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL	0,054	0,000	1,06 (1,05 – 1,07)	1,06 (1,03 – 1,08)	5,7 (2,9 – 7,4) %
IMC PREVIO A GESTACIÓN	0,237	0,000	1,31 (1,26 – 1,36)	1,27 (1,21 – 1,34)	21,3 (17,4 – 25,4) %

\*AOR: odds ratio por unidad de medida y ajustada por edad, edad gestacional al diagnóstico de la DG, antecedentes familiares de diabetes, diabetes gestacional en gestación previa, hipertensión arterial previa a la gestación, paridad, tabaquismo.  
 \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Tabla 66. SÍNDROME METABÓLICO POSPARTO (ATP-III): REGRESIÓN LOGÍSTICA APLICADA A CATEGORÍAS DE LAS PREDICTORAS

N = 1016 /1287	$\beta$	p	OR (IC 95%)	AOR* (IC 95%)	RAe%** (IC 95%)
GLUCEMIA BASAL ELEVADA	0,825	0,003	4,81 (3,16 – 7,34)	2,28 (1,33 – 3,92)	56,1 (24,8 – 74,5) %
SOBREPESO	2,067	0,000	8,62 (5,23 – 14,21)	7,90 (4,60 – 13,60)	87,3 (78,3 – 92,6) %
OBESIDAD	3,285	0,000	35,04 (20,61 – 59,58)	26,71 (14,89 – 47,92)	96,3 (93,3 – 97,9) %

\*AOR: odds ratio ajustada por edad, edad gestacional al diagnóstico de la DG, antecedentes familiares de diabetes, diabetes gestacional en gestación previa, hipertensión arterial previa a la gestación, paridad, tabaquismo.  
 \*\*RAe%: porcentaje de riesgo atribuible en expuestas.

Figura 29. Síndrome metabólico posparto: regresión logística binaria aplicada a categorías de las variables predictoras (tabla 66)

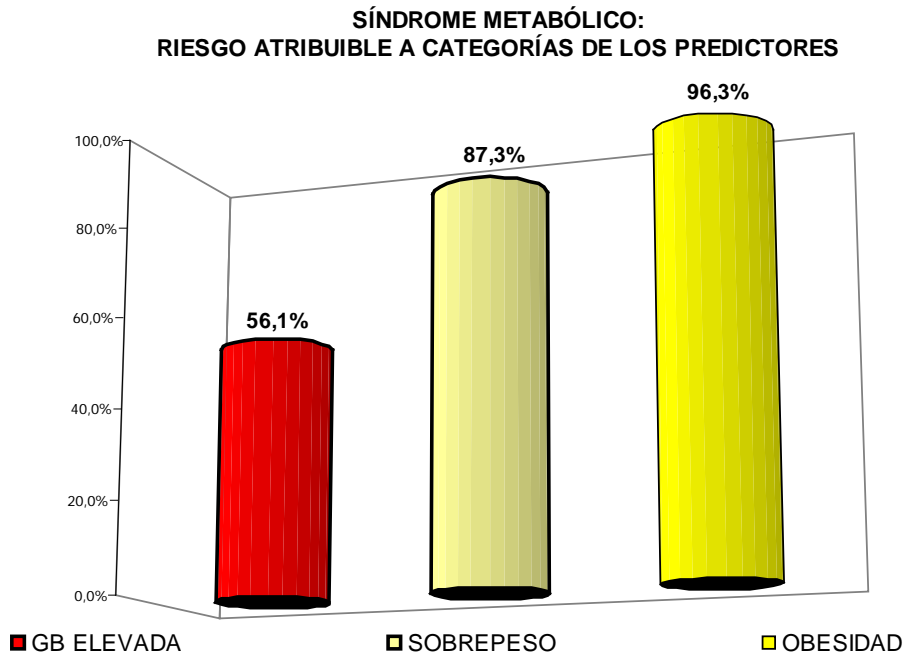
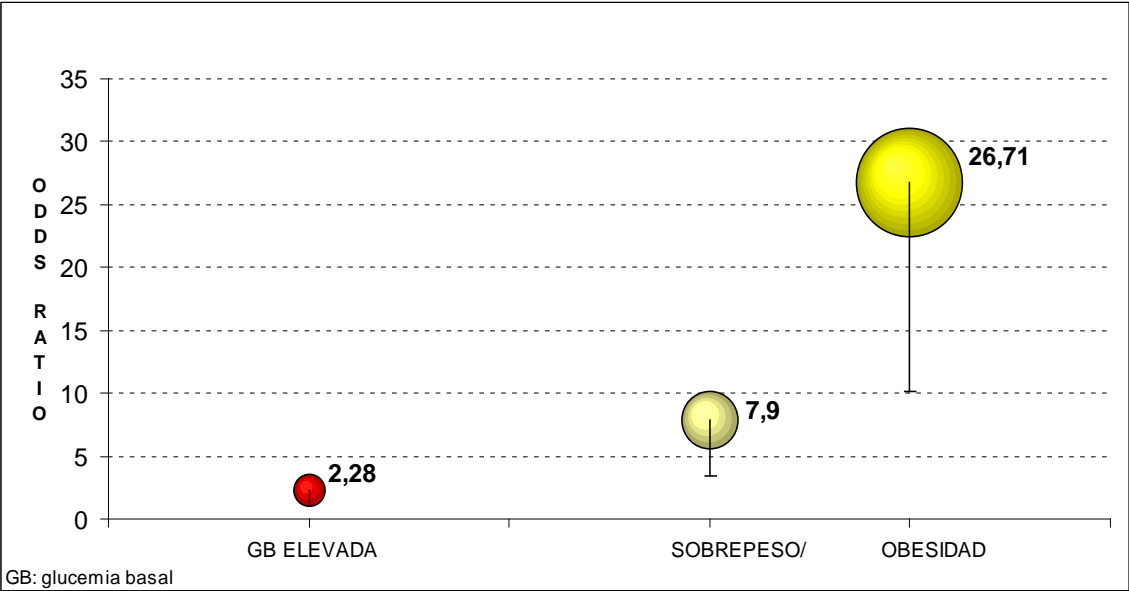
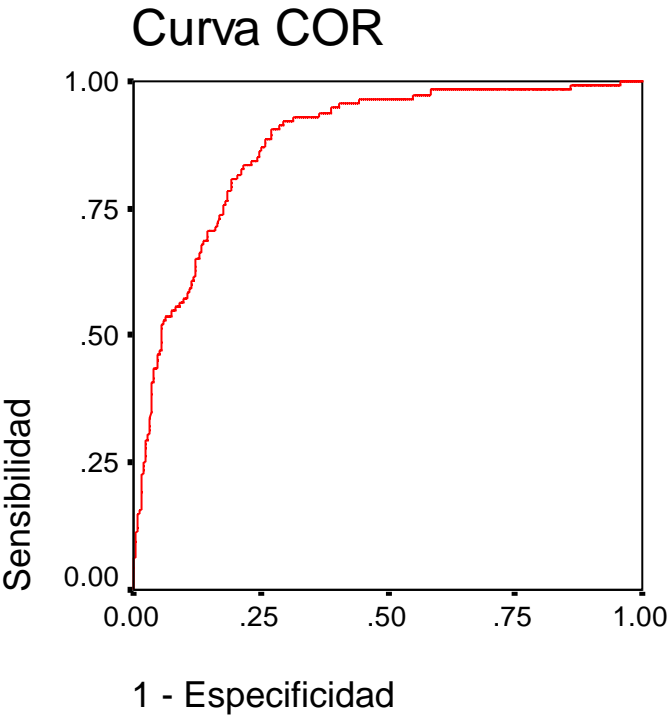


Figura 30. Predictibilidad del modelo multivariante (tabla 65) para el síndrome metabólico posparto



Área (IC 95%)
87,2 (84,2 – 90,3) %

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y METODOLOGÍA.

#### LIMITACIONES Y COMPARABILIDAD

Las características de la población española con y sin diabetes fueron recogidas por Ricart *et al.* (31) a partir de 9270 mujeres procedentes de 16 centros hospitalarios. En aquel trabajo el IMC medio fue de  $24,0 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$ . Las tasas de hipertensión arterial (HTA) crónica y gestacional fueron 0,8 y 2,0%. Se cifraron las cesáreas en un 20,0%, los recién nacidos (RN) de peso elevado para la edad gestacional (PEEG) en 14,5%, macrosomía en un 5,4%, malformaciones congénitas mayores en un 1,6% y mortalidad perinatal en 4/1000 RN vivos. El presente análisis efectuado en mujeres con diabetes gestacional (DG) contó con una frecuencia superior de HTA gestacional e inferior de PEEG siendo similares el resto de características. Hemos de apuntar que, por una parte, las mujeres con diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de complicaciones *a priori* respecto a la población general si bien, por otra parte, reciben un tratamiento intensivo en pro de igualar los resultados perinatales de las mujeres con y sin diabetes de acuerdo con los objetivos marcados en la declaración de San Vicente (1989) (192).

Nuestro trabajo tuvo su enfoque en el papel relativo de la glucemia y el peso maternos, medidos bajo diversos puntos de vista, y a los cuales se asignó un riesgo en teoría, o al menos en parte, modificable a través de medidas preventivas. Si se trata de percibir predisponentes de riesgo susceptibles de modificación, cabría objetar la no consideración de otros factores modificables que pudieran participar, entre ellos la lipemia, la composición de la dieta o la actividad física. Las referencias al respecto son escasas y sería de interés conocer su aportación.

El abordaje del posible efecto de los lípidos encontraría una difícil interpretación en la gestante, dada la hiperlipemia fisiológica cuyo intervalo de normalidad es desconocido. De establecerse, difícilmente podríamos intervenir

sobre estas cifras más que sobre la glucemia y el peso cuyo tratamiento, por otra parte, modifica los niveles lipídicos en mayor o menor medida. Los triglicéridos pueden ser una fracción relevante para el sobrecrecimiento fetal, aunque desconocemos si su efecto deriva, en primer término, de la resistencia a la insulina (RI) marcada por la intolerancia glucídica y /o la obesidad. En cuanto a la composición dietética y de modo similar resulta que desconocemos la idoneidad de la misma. Los resultados de los escasos estudios han sido divergentes; un estudio aislado en humanos resultó a favor de un menor contenido de hidratos y menor índice glucémico, y varios en modelos animales fueron contrarios a la ingesta de grasa saturada. Tal vez sea clave el modular el índice de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 /omega-3 como está por dilucidar (177). Aunque las conclusiones no sean definitivas, es clara la influencia nutricional sobre la evolución de la diabetes en general, lo cual es suficiente para reglar la intervención dietética en la gestante, cuanto menos desde el punto de vista ético. En este sentido, las gestantes con DG reciben una dieta homogénea, basada en los estándares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en cuanto a proporciones de nutrientes y con un índice glucémico ponderado. Por recibir una dieta homogénea, es improbable que la calidad dietética confundiera el efecto de los parámetros considerados en esta tesis. Por último, la actividad física es mensurable de un modo menos preciso, aunque se aconsejó a las mujeres que caminaran una hora diaria salvo contraindicación.

La comparabilidad del presente estudio con otros de diversa procedencia geográfica es cuestionable no sólo por la diferente predisposición a DG entre etnias (193) sino también por diferencias antropométricas y socio-culturales, ya que el curso de los trastornos metabólicos evaluados está condicionado por el estilo de vida entre otros. Limita el hecho de que la gravedad metabólica difiera entre las cohortes, y por ejemplo se observa una menor gravedad inicial de la intolerancia hidrocarbonada en estudios que utilizan criterios diagnósticos de DG menos exigentes, por ejemplo los de Carpenter y Coustan, criterios de amplia difusión en la población anglosajona. En general, los criterios de DG son heterogéneos y dificultan la contrastación de los datos. Los objetivos de control glucémico guardan una mayor homogeneidad, aunque también hay diferencias añadidas.



Si aludimos a los resultados expuestos desde una perspectiva amplia de comparabilidad, encontramos las mayores discrepancias con otros análisis en lo que respecta al control glucémico (A1c) y a la ganancia ponderal (GP). Es manifiesta la incertidumbre sobre la influencia de estos parámetros en la DG, cuantificados de diversas formas o bien no considerados en la literatura (31, 54, 55, 61, 95, 105, 194). Se ha cuestionado la validez de la hemoglobina glicada A1c en la diabetes gestacional, sobre todo en cuanto a su utilidad en el cribaje y/o diagnóstico. Como parámetro de control glucémico, observamos su valor predictor destacado del crecimiento PEEG y el conjunto de complicaciones neonatales y, aunque con menor efecto relativo que el peso, también fue relevante para el trastorno hipertensivo. Avalamos por tanto la utilidad de la hemoglobina glicada como herramienta clínica durante el embarazo.

Aparte del valor predictor, la A1c como parámetro de seguimiento no sustituye la necesidad de automedición de la glucemia capilar, dado que es un dato retrospectivo (51). Es posible que su marcada fuerza de asociación respecto a los resultados mencionados se deba en parte a dicho carácter, pues reúne la situación glucémica de las semanas previas con la tendencia más reciente si se hacen determinaciones seriadas. Asimismo, la determinación de A1c obvia las omisiones, modificaciones y excursiones glucémicas no detectadas por la medición capilar, y por tanto complementa la información del reflectómetro. Una particularidad en disonancia con la diabetes pregestacional (DPG) tipo 2 es que las modificaciones de la glucemia son más rápidas y marcadas en la DG (195), lo cual podría añadir validez a la A1c determinada en el transcurso del tercer trimestre.

Concerniente a la ganancia ponderal, una cuestión limitante va en su relación con diferentes compartimentos corporales, pues aunque esperable que el aporte de la masa grasa, útero y anejos es esperable sea el mayor, no nos es posible comprobar si influye la retención hídrica propia de la gestación de forma específica para algún resultado como el trastorno hipertensivo.

La ganancia ponderal se definió de acuerdo con las recomendaciones para cada IMC. Aunque se evaluó la repercusión del IMC de forma aislada,

consideramos que la GP debe evaluarse en conjunción con el IMC dado que el objetivo óptimo es muy variable en función del IMC. Si midiéramos la cuantía de ganancia total o neta, veríamos que son, precisamente, las mujeres con sobrepeso y obesidad quienes ganan menos kilos comparadas con las normopeso. Esta relación inversa de IMC y GP puede justificar la contradicción que encontramos con estudios que evalúan la GP en su forma neta (61). Definida por estratos de IMC, sin embargo son las mujeres con sobrepeso u obesidad las que sobrepasan el intervalo óptimo con mayor facilidad; no sería sorprendente entonces que la relación entre IMC y GP virara al polo opuesto o de colinealidad, posibilidad que se disipó en aquellos resultados relatados que señalaron un efecto independiente de ambas.

De cualquier modo, y aunque la ganancia ponderal tuvo una mayor predictibilidad e independiente del IMC para ciertos parámetros, ello no descarta la influencia del IMC. En general, el desentramado de los parámetros objeto de estudio es proceloso debido justamente al *continuum* de riesgo constante entre los factores. Por ende es plausible cierta colinealidad aunque aporten riesgo de forma independiente. Tengamos presente que el objeto de nuestro análisis fue la ponderación del riesgo asignado a las variables en su conjunto que permitiera la selección de aquéllas que con mayor contundencia discriminaran un riesgo concreto. Definida como excesiva para el estrato de IMC, la GP se exploró como dicotómica en el análisis bivalente, al hilo con el resto del análisis y con la pretensión, más que de objetivar un efecto, plausible por otra parte, de distinguir un efecto relevante. Con posterioridad y de modo complementario se llevó a cabo un análisis de interacciones que no mostró un efecto de la conjunción superior al de los factores individuales, si bien tampoco descartó su existencia.

Con referencia a la magnitud de los riesgos evaluados, cabe puntualizar que las fracciones de riesgo atribuibles para cada población (FAP) son especialmente sensibles a las características de la población diana, y en concreto a la prevalencia del factor como hemos mencionado. Por ejemplo, la DG se cifra en el 3-7% de los embarazos en EEUU (196) frente al 9-11% estimado en la población española (31, 32) y ello repercutiría en diferentes FAP para un mismo predictor que se midiera en DG respecto a gestantes normales.

Con el fin de obviar el efecto de la prevalencia analizamos el riesgo atribuible en expuestas (RAe%), medida de impacto adicional a la *odds ratio* (OR) cuya aplicabilidad queda circunscrita al grupo expuesto al factor, dentro del cual reflejaría el excedente de dicho riesgo.

## 5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBSTÉTRICOS

### 5.2.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y/O PREECLAMPSIA

El trastorno hipertensivo guardó una asociación independiente con el control glucémico, el IMC previo a la gestación y el ratio de ganancia ponderal. El 40,8% del riesgo de la gestante pudo atribuirse a cada incremento porcentual de la hemoglobina glicada, el 16% del riesgo al incremento del IMC en 1 kg/m<sup>2</sup> previo al embarazo, y el 36,7% fue atribuible a cada duplicación de la ganancia ponderal respecto a la media recomendada entre las gestantes expuestas a los respectivos factores. Si consideramos los puntos de corte establecidos (figura 1), observamos un marcado efecto de la obesidad, definida como un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y comparada con el normopeso (IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>). El efecto del control glucémico fue relevante cuando la A1c fue de 5,7% o superior a esta cifra.

En la literatura, el trastorno hipertensivo se cifra en un 5-7% de los embarazos (197, 198). El mayor riesgo de trastorno hipertensivo ligado a la DG es un hecho reconocido (41). El peso materno excesivo es otro factor asociado con claridad (199, 200). La prevalencia de HTA gestacional varía entre un 10-28% en la DG y la de preeclampsia oscila entre 1,4-11,0% (41), a pesar de una definición conceptual bastante homogénea. Aparte de influencias étnicas y geográficas que puedan existir, las gestantes en nuestro medio estuvieron menos expuestas a la obesidad en comparación con los grupos anglosajones. En cuanto al control glucémico, no más del 7,7% tuvieron una A1c  $\geq 5,7\%$ . Las características mencionadas y el control del embarazo concordarían con una prevalencia de trastornos hipertensivos no tan marcada respecto a otras series.

La HTA gestacional plantea resultados más controvertidos que la preeclampsia. La primera es más frecuente en la DG y, sin embargo, ha sido menos evaluada que la segunda, quizá por su menor gravedad cuando se da en bajo grado. A la escasa documentación sobre la HTA aislada en relación con la DG se suman el efecto de factores intercurrentes como la edad materna, la historia familiar, la hipertensión crónica y la obesidad. En nuestros datos, el

89,7% de los trastornos hipertensivos correspondieron a HTA gestacional y por tanto los riesgos obtenidos se refieren fundamentalmente a la misma.

Los condicionantes del trastorno hipertensivo se han buscado en la situación basal de la mujer. Varios estudios observacionales controlados han observado una relación de la presencia de DG y **grado de intolerancia hidrocarbonada** al diagnóstico y del **IMC previo** al embarazo con el desarrollo de HTA gestacional (31), preeclampsia (78-81) y HTA y/o preeclampsia (82-84, 88). La preeclampsia se relacionó con los valores de glucemia de la curva diagnóstica en el estudio observacional y multicéntrico *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO) (85). Aunque se apunta, carecemos de datos en la bibliografía para aseverar una relación similar con el control glucémico. En términos generales, la asociación del trastorno hipertensivo con la hiperglucemia y el peso basales prepondera frente a resultados contrarios, más exigüos. Ejemplo de los últimos fue el análisis de Bo (86) que no encontró un efecto de la intolerancia hidrocarbonada definida como un punto alterado de la curva, y sí de la obesidad. A la inversa, resultados de Ray (87) dieron más valor predictor al diagnóstico de diabetes pregestacional no siendo significativo el IMC y sí la ganancia ponderal. Si asumimos una relación continua, de acuerdo con nuestros datos, del control glucémico, IMC y ganancia con el trastorno hipertensivo, podemos pensar que la influencia no detectada se debiera a la distinta distribución de los factores de riesgo y su magnitud en aquellas series, a saber, hubo una ligera hiperglucemia en mujeres con un grado de obesidad considerable en Bo *et al.*; y en el polo opuesto, se dio diabetes de gravedad extrema en Ray *et al.*, estudio cuya comparabilidad con el presente es limitada precisamente porque incluyó casos de diabetes pregestacional.

El efecto del **IMC basal** del embarazo se evaluó en el estudio de Ricart *et al.* (31), de interés reiterado por enmarcarse en la población española. Se observó un efecto del IMC, en grado a partir de sobrepeso, sobre el trastorno hipertensivo, tanto en presencia como en ausencia de la DG, y no a la inversa. La gravedad y evolución de la DG así como la GP no fueron consideradas. En la misma línea, Yogev *et al.* (201) encontraron una influencia de la obesidad tanto en mujeres con buen como con mal control glucémico. Cousins, Östlund y otros

(41, 79, 197) aseveraron el efecto de la obesidad aunque, indicaron, no explicaría en su totalidad el excedente de trastorno hipertensivo ligado a la DG. Se aludió al efecto independiente de sobrepeso, obesidad e hiperglucemia materna sobre la preeclampsia en una revisión actualizada (41).

Si hemos visto que, en general, se acepta la influencia de la existencia de DG y del IMC basal, sin embargo el papel de la evolución de la glucemia y del peso maternos no ha sido clarificado. Jacobson *et al.* (103) no encontraron diferencias en hipertensión gestacional cuando la cuantificaron en mujeres con DG (3,8%) vs. un grupo control (3,7%) atribuyendo dicha similitud a un buen **control glucémico** en las gestantes. Yogev *et al.* encontraron asociación de la preeclampsia con el control glucémico inadecuado definido como una glucemia media  $\geq 95$  mg/dl a pesar del tratamiento instaurado. Sin embargo, solamente la gravedad de la DG (glucemia basal (GB)  $\geq 105$  mg/dl al diagnóstico) y la obesidad fueron predictores de riesgo independientes. En lugar de la glucemia media, nuestro análisis consideró la A1c que, a diferencia de la glucemia media, expresa tanto el control glucémico como el grado de hiperglucemia retrospectiva durante los tres meses previos a su determinación. En consonancia, Lapolla *et al.* (131) describió un peor control glucémico en mujeres con DG con trastorno hipertensivo (A1c  $5,2 \pm 0,8$  vs.  $4,9 \pm 0,9\%$ ,  $p 0,01$ ). Un estudio en China previamente mencionado (81) concluyó que el único predictor independiente de preeclampsia era la hemoglobina glicada junto a la hipertensión arterial crónica. Yang *et al.* encontraron preeclampsia en un 11,8% de mujeres con DG y diabetes pregestacional procedentes de Beijing (China). Las mujeres tuvieron un IMC mayor de lo esperado para esta población, sobre todo aquellas con preeclampsia (IMC medio  $31,4$  vs.  $29,4$  kg/m<sup>2</sup>) y los autores ajustaron por los valores de la curva diagnóstica y por el IMC. Los datos no son comparables, en esencia por incluir diabetes pregestacional. Es llamativo, de nuevo, el efecto ponderado del grado de control glucémico.

A propósito de la **ganancia ponderal**, autores como Cousins (197) apuntaron su posible relevancia, si bien no fue posible contrastarla en su análisis. La ganancia ponderal fue considerada como covariable en los estudios de Jensen y La Coursiere (80, 199). En el primero se evaluó el efecto de la

obesidad excluyendo la DG. El segundo englobó mujeres con DG comparadas con la población diana. En ambos se encontró un efecto del sobrepeso y la obesidad ajustado por ganancia ponderal neta, sin más información al respecto. En el citado estudio de Ray *et al.*, se observó y cuantificó un efecto independiente de la GP, así como en el epidemiológico de Coghill (202) que incluyó mujeres con DG. Y fue también evidente en el estudio de Rosenberg *et al.* (88) que, a diferencia de los anteriores, consideró el efecto de la ganancia cuando ésta superó el límite máximo recomendado por el *Institute of Medicine* (IOM) (18 kg). No se evaluaron las diferentes ganancias sugeridas según el IMC inicial.

Es bien sabido que el tratamiento intensivo de la DG reduce el riesgo de hipertensión gestacional (48), con grado de recomendación 1A, y de preeclampsia (46, 47). Este resultado parece deberse al control de la glucemia. No obstante, se superpone el control de la ganancia ponderal que implica la intervención dietética. En el estudio de Landon (47) se observó que limitar la ganancia ponderal en obesas disminuía el riesgo de preeclampsia. Yogev *et al.* (201) encontraron preeclampsia en el 10,8% de las obesas con buen control (8,2% en las normopeso), y en el 14,9% de las obesas con mal control. Sugirieron que el control glucémico adecuado pueda disminuir el riesgo también en mujeres con DG específicamente obesas (60), aunque desconocemos si una proporción de esta bondad correspondió al control ponderal. De forma paralela, limitar la ganancia ponderal en obesas disminuye el riesgo de preeclampsia.

Desde el punto de vista conceptual prepondera la unión de hipertensión gestacional y preeclampsia bajo el epígrafe de estados hipertensivos inducidos por el embarazo, denominados también gestosis, toxemia o disgravidia vascular-renal (83). Aluden a un trastorno de etiología desconocida, que aparece en la segunda mitad de la gestación, desaparece con el parto o tras 40 días a lo sumo y se manifiesta con hipertensión y/o edemas y/o proteinuria. Las teorías patogénicas redundan en que diabetes, obesidad y otros factores incrementan el *status* inflamatorio y la disfunción endotelial subyacentes al trastorno hipertensivo de la gestante (203). La fisiopatología de la preeclampsia se inicia en fases precoces de la gestación cuando falta la segunda invasión trofoblástica,

a partir de las 16 semanas, de las arterias espirales del miometrio hacia la decidua. Tales arterias dejan de transformarse en conductos que pasivamente se dilatan para acomodarse a los requerimientos del embarazo, y por el contrario conservan su estructura músculo-elástica capaz de contraerse. Inducen además la síntesis y liberación de renina a la circulación útero-placentaria y de aquí a la sistémica (198).

Es plausible que la gravedad de la hiperglucemia y el IMC basales participen en la génesis de esta disfunción. Asimismo, la hipertensión gestacional se ha relacionado con factores propios del síndrome metabólico (SM): resistencia a insulina, adiposidad y perfil lipídico (204). La hiperinsulinemia de por sí asocia una activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la consiguiente reducción en la excreción de sodio. Como mecanismo adicional, la hiperinsulinemia se asocia a un aumento de epinefrina plasmática y de la fracción lipídica VLDL producida por el hígado y la célula endotelial (84). En ratones hipertensos, tanto la resistencia a insulina como la propia hipertensión generó una resistencia a adiponectina, e hiperadiponectinemia compensadora, a través de la vía de las proteínas activadoras de quinasas (AMP-K) (205). Una consecuencia fue la mayor transferencia lipídica al hepatocito y al interior de la célula del músculo esquelético. En el embarazo normal está aumentada la renina y su actividad, y sin embargo disminuye la tensión arterial. Ello es debido a que en la placenta se producen grandes cantidades de prostaglandinas (PG) I<sub>2</sub> y E<sub>1</sub> que vasodilatan y contrarrestan la acción presora de la angiotensina II. En el trastorno hipertensivo hay una disminución de PGI<sub>2</sub> y una activación plaquetaria. De modo ilustrativo en el modelo murino de Verlohren (206), la activación del SRAA se acompañó de una alteración en la vasodilatación mediada por acetilcolina y de un desequilibrio prostanoideos/ tromboxano a favor de éste último.

Asimismo, en el trastorno hipertensivo se han descrito otros factores que colaboran directamente y/o a través de la resistencia a insulina como son la leptina, el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, algunos inducidos en la placenta debido a su hipoperfusión y coadyuvantes en las disfunciones endotelial y plaquetaria (83, 200). La



adiposidad materna confluye en unas mayores resistencia a insulina, hiperlipemia y producción de TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo. En resumen, el desbalance hormonal y lipídico desequilibra aún más la síntesis de prostaglandinas y promueve la vasoconstricción arteriolar, hipoxia placentaria y disfunción endotelial sistémica.

Hemos apuntado la mayor frecuencia de las complicaciones hipertensivas del embarazo en la DG que en la población general, si bien la predisposición es más contundente en la diabetes pregestacional. Ello podría deberse a la microangiopatía asociada a ésta o bien a la propia diabetes presente ya en la fase de placentación. En la DG, tendría sentido que la resistencia a insulina previa al diagnóstico de la intolerancia glucídica predispusiera al trastorno hipertensivo como se ha postulado (207).

Si la diabetes y el peso excesivo materno intervienen directamente sobre el curso de la gestación, el trastorno hipertensivo es una vía que implica destacados riesgos de eclampsia, parto instrumental, cesárea, pretérmino y un recién nacido de bajo peso. La prevención del trastorno hipertensivo es una de las razones por las que el *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomienda la reducción de peso previa a la gestación en mujeres obesas (208).

### 5.2.2. PRIMERA CESÁREA

La primera cesárea tuvo lugar en el 19,7% de las gestantes. Se estima una frecuencia de cesárea anual del 20,89% en la población española (190). En el Hospital La Paz se sitúa en torno al 24%. Como es lógico estas tasas difieren de las documentadas en otros países.

No se objetivó un efecto de los parámetros glucémicos sobre el término de la gestación mediante cesárea. Sin embargo, las variables ponderales ejercieron un efecto independiente y continuo sobre este resultado. El riesgo aumentó un 4,8% por cada 1 kg/m<sup>2</sup> de IMC y un 32% por cada incremento doble de la ganancia ponderal respecto a la media recomendada.

La cesárea conlleva riesgos para la madre y el feto. A los inherentes al acto quirúrgico se suman la posibilidad de enfermedad tromboembólica venosa y la susceptibilidad de anomalías placentarias en gestaciones subsiguientes. Para el feto supone mayor riesgo de prematuridad inducida, trauma al nacer y complicaciones respiratorias (209). Por otra parte, la mujer obesa tiene más riesgo de complicaciones ligadas a la intervención, como las derivadas de la anestesia, la infección y dehiscencia de la herida quirúrgica, endometritis y tromboflebitis (37, 96).

Ante la posibilidad de macrosomía, traumatismo y complicaciones metabólicas neonatales es discutible la conveniencia de inducir la gestación con la mayor prontitud posible en mujeres con diabetes. Una consecuencia podría ser el incremento de las cesáreas. Un único ensayo al respecto evaluó la inducción en la semana 38 vs. la actitud expectante hasta la semana 42 en 200 mujeres con diabetes, el 93,5% de ellas con DG, concluyendo que el riesgo de cesáreas no aumentó y disminuyó el riesgo de macrosomía (riesgo relativo (RR) 0,56; intervalo de confianza (IC) 95% 0,32-0,98) en el primer grupo, sin que aumentase la morbilidad materno-neonatal (210), si bien el tamaño muestral fue limitado para extrapolar las conclusiones a la población.

El modelo que presentamos basado en variables metabólicas tiene una capacidad predictora parcial para las cesáreas. Ello es debido a que la indicación tiene lugar por otras múltiples razones que van desde la elección materna hasta la indicación médica por causas diversas. En mujeres con DG, las causas de cesárea descritas en orden decreciente son: la cesárea previa, el fracaso de la inducción, la malpresentación fetal, la pérdida de bienestar fetal y la desproporción cefalo-pélvica (40, 93, 211). En el estudio de Jacobson (103), la mayor tasa de cesáreas en mujeres con DG se justificó por una mayor indicación de cesáreas repetidas, por causas no especificadas. La ventaja de evaluar la primera cesárea en nuestro análisis fue la exclusión de cesáreas iterativas por causas no relacionadas con el metabolismo materno.

En los años 1965-1985, Cousins (40) encontró en la DG un aumento de cesárea, que fue considerada como una de las complicaciones documentadas de forma más consistente. Más reciente, el estudio HAPO (85) mostró un riesgo de cesárea ascendente con el nivel de glucemia en mujeres no tratadas. Sin embargo, la presencia de DG como determinante de un mayor número de cesáreas no se evidenció en dos estudios que tuvieron en cuenta el peso materno (31, 93); por el contrario la hiperglucemia, la obesidad y la ganancia ponderal fueron factores independientes en el análisis de Bo *et al.* (86) y en una amplia cohorte neoyorquina (88). Se consideraron la hiperglucemia, tratada o no tratada, y la presencia de DG respectivamente.

Varios autores (40, 89, 93, 212) aluden al criterio del clínico, de mayor proclividad a la cesárea cuando la mujer presenta diabetes. Esto ocurrió en el transcurso del *Tri-Toronto Hospital Diabetes Project* (89) cuando se hizo evidente cualquier grado de intolerancia hidrocarbonada. Con mayor grado de evidencia, el reconocimiento de la intolerancia glucídica conllevó un mayor beneficio, incluso aplicando criterios diagnósticos más estrictos, sin que supusiera un mayor índice de cesáreas en los estudios aleatorizados de intervención (47, 48). Asimismo, hay evidencia de que el tratamiento intensivo de la DG contribuye a equiparar la frecuencia de cesárea a la de la población general en datos de Langer *et al.* (213) y Hod *et al.* (214).

En relación con la **obesidad materna**, la indicación de cesárea suele deberse a fracaso de la dilatación cervical, pérdida de bienestar fetal (215), desproporción cefalo-pélvica y/o riesgo de trauma de hombros (37) en mujeres obesas. Según la revisión de Cousins y otros, el juicio del obstetra también va a verse influido por la obesidad de la madre o por su ganancia ponderal excesiva (40, 211).

La obesidad se reconoce como factor de riesgo de cesárea en diversos ámbitos geográficos (80, 199, 211, 216), con una *odds ratio* de 2,01 (1,87-2,15) en el metaanálisis de Heslehurst (58). En la cohorte del estudio HAPO (217), y tras ajustar por glucemia materna, se constató un efecto gradual del IMC, con *odds ratio* de 1,48 (1,28-1,71) para un IMC entre 28,5 y 32,9 kg/m<sup>2</sup> y de 1,75 (1,47-2,08) entre 33,0 y 37,4 kg/m<sup>2</sup>. Como ejemplo de este mismo efecto gradual en obesas, Weiss *et al.* (218) documentaron un 20,7% de cesáreas en nulíparas con un IMC inferior a la obesidad, frente a un 33,8% en mujeres con obesidad de primer grado, y un 47,7% cuando la obesidad fue de segundo grado o superior. En una población más parecida a la española en cuanto a distribución de sobrepeso y obesidad, se encontró una mayor tasa de cesáreas para mayor grado de IMC (normopeso/ sobrepeso/ obesidad: 16,9/ 24,6/ 34,4%,  $p < 0,01$ ) (216). Cuando se evaluó la DG en concomitancia con la obesidad, Di Cianni *et al.* (90) sólo evidenciaron este efecto ascendente significativo en mujeres en que coexistió DG (normopeso/ sobrepeso/ obesidad: 35,8/ 57,4/ 76,9%,  $p < 0,01$ ).

Acerca de la evolución metabólica de la gestante, los datos referidos al grado de control glucémico, así como a la ganancia ponderal, son escasos. En población americana sin DG se concluyó un efecto mayor de la obesidad materna que de la ganancia ponderal neta (219). El efecto fue independiente en otro estudio (75). Los grupos por etnias de Rosenberg (88) incluyeron un 2,6% de mujeres caucásicas con DG. En caucásicas hubo un efecto independiente de diagnosticar DG, el peso y la ganancia que superara el límite máximo recomendado de 18 kg. Otra perspectiva la dieron Durnwald *et al.* (220) cuando aludieron a la ganancia de peso entre gestaciones tras una cesárea previa. En mujeres sin DG y con un IMC normal, un incremento de peso excesivo supuso un fracaso del parto vaginal con mayor frecuencia. A la inversa no se objetivó un

mayor éxito del trabajo de parto en mujeres con sobrepeso que normalizaron su IMC. Del mismo modo, el aumento del IMC entre gestaciones ligado a las cesáreas fue la conclusión de autores como Paramsothy (209) y Villamor (221) en una amplia cohorte sueca. Estos hallazgos pueden ser de interés para dar consejo acerca de la ganancia ponderal adecuada, ya que la retención de peso posparto es una de las consecuencias de una ganancia excesiva.

En definitiva, el efecto de la disglucosis y la obesidad materna sobre el índice de cesáreas se ha abordado en múltiples estudios que, por lo común, han concluido una mayor tasa de cesáreas asociada tanto a la presencia de DG como a la obesidad materna. No obstante, son escasas las aportaciones referidas al nivel y control glucémicos y al peso y su variación en mujeres con DG.

La **glucemia basal** de la curva mayor o igual a 104,4 mg/dl, así como la glucemia media en la gestante no fueron factores de riesgo significativos, y sí el IMC, en mujeres de Arabia Saudí con DG comparadas con controles (132). En mujeres con DG, Langer *et al.* (95) describieron una frecuencia de cesáreas ascendente de forma gradual con el **IMC**, con independencia del **control glucémico**.

Ehrenberg *et al.* (91), en 12303 mujeres, el 4% con diabetes gestacional (por criterios de Carpenter y Coustan), obtuvieron un efecto independiente de la diabetes pregestacional y la obesidad. No hallaron influencia de la DG más que un efecto significativo, aunque difícil de atribuir, en el subgrupo tratado con insulina que además tenía sobrepeso (OR 2,9 IC 95% 1,1-7,9). Es posible que parte de este subgrupo incluyera diabetes pregestacional no diagnosticada como tal, y así lo interpretan los autores. Las tasas de cesárea en mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad fueron, respectivamente, del 7,7%, 10,4% y 13,8%. Las *odds ratio* fueron 1,5 (IC 95% 1,3-1,8) para el sobrepeso y 2,4 (IC 95% 2,0-2,9) para la obesidad. Los resultados del estudio que presentamos corroboran un efecto dosis dependiente del IMC en sus distintos grados con la consideración añadida de la ganancia de peso en el embarazo con DG.

Yogev y Langer (92), en población norteamericana con un 23% de obesidad, no mostraron mayores tasas de complicaciones neonatales entre las DG clasificadas como obesas vs. obesas mórbidas. Los autores llamaron la atención sobre la tasa de cesáreas discretamente superior en obesas mórbidas (11,0 vs. 9,1%,  $p = 0,26$ ), en consonancia con el efecto gradual del IMC.

En 9270 gestantes españolas estratificadas por nivel de glucemia y cuartil de IMC, Ricart *et al.* (31) concluyeron un efecto independiente del IMC  $> 26,1 \text{ kg/m}^2$  tanto en no DG (OR 1,29; IC95% 1,14-1,47) como en DG (OR 1,54; IC 95% (1,19-1,99). Se incluyó la adopción de criterios diagnósticos diferentes de DG, o bien de la *American Diabetes Association* (ADA) o bien del *National Diabetes Data Group* (NDDG) en otro subgrupo, sin objetivarse diferencias. El IMC fue el único factor de riesgo independiente. El riesgo atribuible fue del 9,4% en la población y no en las expuestas, y por tanto no comparable a nuestra medición. Desconocemos la influencia de la evolución metabólica en estas mujeres.

Di Cianni *et al.* (90) no evidenciaron un efecto de la ganancia ponderal neta en mujeres con o sin DG. El estudio DEPOSIT (87) que incluyó mujeres con DG y DPG señaló un efecto independiente de la obesidad y de la ganancia ponderal medida como incrementos de 5 kg. La influencia de la ganancia ponderal medida como excesiva según las recomendaciones IOM (1990) fue patente en el análisis retrospectivo de 31074 mujeres con DG del *Sweet Success California Diabetes and Pregnancy Program* (94). El riesgo estimado (OR 1,52; IC95% 1,26-1,83) fue consistente con nuestro análisis.

En resumen, sobrepeso y obesidad resultaron, junto a la ganancia ponderal excesiva, factores de riesgo independientes de cesárea en las mujeres con diabetes gestacional del estudio. La perspectiva de futuras cesáreas sería una razón añadida, tangible, para cambiar el estilo de vida previo y durante la gestación.

### 5.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS NEONATALES

#### 5.3.1. ÍNDICE PONDERAL FETAL. RECIÉN NACIDO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL

El índice ponderal fetal (IPF) refleja el incremento lineal del peso y se define como el cociente entre el peso fetal y el percentil (P) 50 correspondiente al sexo y edad gestacional (EG). Encontramos la asociación independiente del IPF con la glucemia basal, el IMC inicial y el ratio de ganancia ponderal de la gestante.

El neonato PEEG se considera el principal indicador del manejo adecuado de la DG y de un buen resultado neonatal. El peso elevado debido a la diabetes se caracteriza por un exceso de masa grasa de preferente localización central; es mediado por la insulina, principal factor de crecimiento fetal, cuyo efecto resulta de diversos mecanismos: la mayor captación y utilización de nutrientes por tejidos sensibles a insulina como el tejido adiposo; su capacidad mitogénica directa; y la promoción de la génesis de factores coadyuvantes como el *insulin-like growth factor 1* (IGF-1).

#### Factores asociados al crecimiento fetal

El peso fetal resulta de factores genéticos, nutricionales, placentarios, metabólicos y socio-demográficos. La valoración del peso fetal debe adecuarse a los estándares actualizados según sexo y edad gestacional en cada población de referencia. Catalano *et al.* (136, 222) midieron el peso y composición corporal de 138 neonatos. El peso de los varones fue mayor que el de las niñas, aunque la proporción de masa grasa fue similar. La edad gestacional fue el mayor predictor del peso al nacer. La predictibilidad del modelo mejoró tras incluir factores relacionados con el metabolismo hidrocarbonado materno siendo la insulinemia, un índice de sensibilidad a insulina y la ganancia ponderal de la madre factores explicativos del 48% de la variabilidad en el peso fetal.

El crecimiento fetal está en parte predeterminado por la genética y epigenética intrauterina. La talla materna y el antecedente de macrosomía previa de algún modo reflejan dicha influencia. La revisión de Sparks *et al.* (223) dilucidó una mayor relación de la genética con la masa magra, mientras que la masa grasa estaría condicionada por el ambiente intrauterino. La antropometría materna parece influir más que la paterna aunque la información acerca de la última es limitada. El efecto de la edad materna desapareció al ajustar por paridad en otros trabajos (96, 224). La paridad determinó un mayor porcentaje de masa grasa en el modelo de Catalano. En cuanto a la etnia, la población diana fue de origen caucásico en su gran mayoría en el citado estudio de Sparks y se aproximó al 96% en nuestros datos (191).

La correlación significativa entre peso fetal y lipemia materna se dio en el análisis de Schaefer-Graf y colaboradores (98). Los triglicéridos maternos se correlacionaron con la masa grasa fetal ( $r = 0,17$   $p < 0,05$ ) y triglicéridos y ácidos grasos libres maternos se relacionaron de forma independiente con el recién nacido PEEG tras ajustar por variables glucémicas y ponderales. También se dio una correlación positiva entre insulinemia, ratio insulina/glucosa y ácidos grasos libres (AGL) con el PEEG.

En el trasfondo fisiopatológico, la gestación es un estado de resistencia a insulina fisiológica y dirigida a una mayor transferencia de nutrientes de la madre al feto. El correcto crecimiento fetal va a estar influido por la expresión génica de la propia insulina, IGF-I y sus receptores, así como el transporte de nutrientes y otros factores placentarios. Por ejemplo, destaca en la placenta una actividad  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenada, imprescindible para generar y dar paso a glucocorticoides necesarios para la maduración fetal (97), y quizá para su crecimiento. Por otra parte, alteraciones en la vascularización uteroplacentaria pueden explicar la disminución del peso y el crecimiento intrauterino restringido en mujeres con nefropatía o hipertensión.

En esencia, la obesidad refleja el aporte nutricional materno desde el inicio del embarazo y la glucemia materna es el estímulo que promueve la secreción de insulina fetal de predominio en el tercer trimestre (225). Factores



independientes actuarían así en diferentes momentos de la gestación para confluir en la capacidad nutricional de la placenta, secreción de insulina y subsiguiente desarrollo del feto.

En el año 1979, el aumento de la insulinemia fetal en hijos de mujeres con diabetes se correlacionó con la gravedad de la diabetes y con los resultados de macrosomía e hipoglucemia neonatal (226). Una cohorte del estudio HAPO (n = 19885) confirmó la asociación significativa y lineal del péptido C fetal en sangre de cordón umbilical y de la glucemia materna (basal, 1 y 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa (SOG) de 75 g) con el porcentaje de masa grasa neonatal (227).

Correlato de lo anterior es el recién nacido grande asociado a la diabetes, caracterizado por un crecimiento exacerbado y disarmónico con predominio de la cintura escapular y la circunferencia abdominal respecto de los miembros, con un mayor acúmulo de masa grasa total y central. En concreto, en hijos de mujeres diabéticas el componente adiposo de la pared abdominal equivale al 63% de la variabilidad de la circunferencia abdominal (225) y aporta el diferencial respecto al RN de peso adecuado.

La macrosomía fetal puede conllevar distocia de hombros y lesiones traumáticas fetales derivadas (fractura de clavícula y húmero, parálisis del plexo braquial). Asimismo condiciona una frecuencia 2 a 3 veces superior de cesáreas (97). La historia reseña una mortalidad de 3 a 4 veces superior ligada a un peso fetal que exceda los 4500 g (228). Los neonatos PEEG no están exentos de complicaciones agudas destacando la hipoglucemia y el distrés respiratorio (42).

Hemos comentado que este patrón de sobrecrecimiento se instaura principalmente durante el tercer trimestre de la gestación. Los condicionantes distintos a la diabetes y de efecto más precoz parecen contribuir a un sobrecrecimiento más armónico que aún no está definido. Entre ellos, la obesidad parece tener un papel mixto sobre tejidos dependientes y no dependientes de insulina. No están claras la influencia, en magnitud y secuencia

temporal, de obesidad y diabetes sobre la proliferación y desarrollo del adipocito fetal.

En suma, el crecimiento fetal deriva de múltiples factores. Pese a la mencionada variedad de aproximaciones, éstas apenas han superado el 9-48% de predictibilidad del peso fetal en la literatura. Entre las posibles influencias, las ejercidas por la glucemia y el peso maternos parecen ser las más consistentes. Cabía preguntarnos, en primer lugar, si ejercen un efecto independiente o, por el contrario, funcionan como expresión indistinta de una resistencia a la insulina, como si el establecimiento de ésta por diabetes pudiera diluir el efecto del peso y a la inversa (136).

En el sentido anterior se ha descrito un efecto más que aditivo de la conjunción de obesidad, severa ( $> 150\%$  del peso ideal), y la DG con glucemia basal elevada; en un estudio (229) resultó en un riesgo de macrosomía multiplicado por cuatro, diferencia que no se mantuvo entre obesas y no obesas con normoglucemia.

El análisis que presentamos objetivó un efecto independiente de variables glucémicas y ponderales para el peso fetal, aunque la variabilidad predecible del mismo fue limitada bajo este punto de vista. No obstante, si bien explicar el peso fetal es de indudable interés teórico, este trabajo da prioridad al sobrecrecimiento fetal, paradigma de la DG, y su relación con parámetros clínicos. Para el peso elevado neonatal, observamos un efecto independiente de la glucemia basal, control glucémico y ratio de ganancia ponderal; fue llamativa una mayor influencia relativa de las variables glucémicas sobre el PEEG respecto al efecto que manifestaron sobre el crecimiento fetal medido por IPF. Por otra parte, la predictibilidad del análisis fue aceptable, en torno a un 74%, para la estimación del sobrecrecimiento o PEEG. Otros autores (98) han coincidido en que las variables implicadas en el IPF y el crecimiento PEEG son similares, aunque la predictibilidad asignada es menor para el IPF o crecimiento fetal en general que para el RN PEEG.

La definición de PEEG (peso neonatal  $\geq$  P90 de las tablas estandarizadas) (181) tiene la ventaja de contemplar el sexo y la edad gestacional a diferencia

del concepto de macrosomía, entendida como peso fetal igual o superior a 4 kg. Sin embargo, el peso ajustado a edad gestacional limita la comparabilidad entre estudios debido a diferencias entre las curvas de crecimiento empleadas cuyas referencias, además, no suelen ser especificadas (42). Por este motivo entre otros, la frecuencia de PEEG en las series oscila de forma amplia, entre un 10 y un 47% según la revisión de Hod *et al.* (214). En nuestra secuencia hemos observado un decremento, siendo la frecuencia de PEEG del 10,1% en el periodo 1984-2002 (N = 1842) y del 7,3% en el periodo 1987-2008.

### Diabetes gestacional y obesidad

Entre los factores maternos que puedan predecir el PEEG, la presencia de diabetes gestacional y la obesidad materna son los más analizados en la bibliografía. La diabetes gestacional destaca por la magnitud de su efecto, mientras que la obesidad es el factor más reconocido en la población (230) tal vez debido a su mayor prevalencia (101). La ganancia ponderal genera una mayor controversia. A continuación trataremos de desglosar la repercusión respectiva de los parámetros que estudiamos en relación con la literatura.

Bergmann *et al.* (231) encontraron un incremento de macrosomía entre los años 1993 y 1999 en la población de Berlín, tal vez correlato de la extensión epidémica de obesidad y diabetes. Los factores de mayor peso en relación con la macrosomía fueron el IMC previo a la gestación, la ganancia ponderal superior a 16 kg y la presencia de DG en orden decreciente. Jacobson y Cousins sostuvieron el efecto de la DG (NDDG, n=97) a pesar de un buen control de la diabetes y aunque el peso materno a término fuese mejor predictor de PEEG en un total de 2272 mujeres norteamericanas. La **glucemia basal** quedó en el límite de la significación estadística habiendo incluido otros puntos de la curva (103). Ong y asociados (232) estudiaron dos cohortes de mujeres sin diabetes, 668 de forma prospectiva. Hallaron una asociación lineal del peso fetal con el IMC materno y con los valores 0' y 120' de la SOG, destacando la asociación con el valor basal. De forma paralela en 553 mujeres de origen caucásico, y no necesariamente diabéticas, Voldner *et al.* (102) pusieron el énfasis en las

circunstancias iniciales destacando la glucemia basal, y el sobrepeso si se unía a una GB elevada, tras ajustar por GP neta.

A lo largo del recorrido por la literatura abundan las referencias que reiteran el efecto de la DG sobre el crecimiento fetal, y más limitadas alusiones al grado de hiperglucemia materna. Entre mujeres sin DG confirmada, y por tanto no tratada, se constató un riesgo considerable de PEEG para una glucemia a partir de 95 mg/dl (104). Volviendo a nuestra definición de DG (NDDG), recordemos que la GB de 105 mg/dl es el punto más elevado comparado con glucemias basales definitorias en otros criterios diagnósticos. Si manifestamos una conclusión unívoca, los estudios que utilizaron criterios de DG de mayor especificidad, como los NDDG, concordaron con la preponderancia hallada para la glucemia basal comparada con otros puntos de la curva (109, 132, 233, 234). En concreto, en nuestro análisis PEEG atribuible a una glucemia basal  $\geq 105$  mg/dl se cifró en un 45,9% (9,9 – 67,6%) entre las expuestas. El efecto de la GB mantuvo la consistencia pese a criterios diagnósticos menos específicos (de Carpenter y Coustan) en dos estudios (193, 225), en oposición a otros que no encontraron el efecto de la basal ni de otros puntos (57, 86) en mujeres que, de modo similar, tuvieron un menor grado de intolerancia a la glucosa.

La relación gradual entre la glucemia materna y el peso fetal elevado se confirmó en el estudio HAPO (85) sin que hubiese un claro predominio de un punto o tiempo de su medición. La glucemia basal destacó respecto a otros puntos de la curva diagnóstica en algunas series sobre crecimiento PEEG (102, 193, 234), mientras que en otras el punto tomado ha sido indiferente (235) o se ha dado preponderancia a la glucemia a las 2 h (236). La DG tipo A2 en la clasificación de Priscilla White, definida precisamente por una glucemia basal  $\geq 105$  mg/dl, supuso mayor riesgo de macrosomía comparada con la DG A1 en 741 mujeres de Ontario (Canadá) (109). Casey *et al.* (237) encontraron dicho incremento de riesgo para la DG A1 comparada con controles pareadas por peso entre otras, aunque la diabetes se siguió con menor rigor en aquel caso como refleja la ausencia de evaluación de las glucemias posprandiales.

Más exigua es la información sobre el efecto relativo del **control glucémico** medido por A1c (57, 233, 238, 239). Tres estudios descartaron un efecto significativo de la A1c medida con simultaneidad a la SOG diagnóstica y no seguida (56, 225, 238). Algunas aproximaciones (95, 132, 193, 240, 241) contemplaron el control según la glucemia media en análisis que, por tanto, son comparables con el presente en menor medida.

La duda no tiene lugar en cuanto a la relación del control glucémico con la macrosomía en la diabetes pregestacional. La incertidumbre se plantea sobre la relación entre la hemoglobina glicada durante el tercer trimestre de la gestación y el sobrecrecimiento fetal en el caso de la DG (97). Históricamente, el papel del control glucémico de la DG sobre el peso PEEG y la morbilidad perinatal ha sido avalado por algunos investigadores (242-245) y refutado por otros (240, 246, 247).

Si la hemoglobina glicada aúna información sobre la intolerancia hidrocarbonada previa y evolutiva, pudiera darse un efecto colineal con la glucemia de la curva al diagnóstico. Sin embargo, se detectó un efecto independiente de la A1c y de la glucemia basal de la curva en el análisis expuesto.

Apuntar que, en la diabetes pregestacional, la glucemia media ha mostrado un mayor valor predictor que la A1c (248). No obstante, la automedición de glucemia capilar se efectúa con menor frecuencia en la DG y, pensamos, reflejaría el control glucémico de forma menos fidedigna. De ahí la ventaja de la A1c en nuestro contexto. Añadir que el autocontrol glucémico puede no tener la precisión adecuada debido a picos posprandiales no detectados modificaciones u omisiones de la madre. Langer y Mazze encontraron que en torno al 38% de las gestantes habían modificado la transcripción de al menos una de cada diez mediciones (249). Reseñar, en cualquier caso, el beneficio que ha aportado y aporta la automedición a la DG, pues su implantación permitió la adopción de un seguimiento más estrecho del control glucémico y, con ello, una reducción de la mortalidad neonatal hasta tasas equiparables a las de la población general durante la década de los 80;

aunque se mantuvo un excedente de morbilidad neonatal, no obstante la reducción de la macrosomía cuando la DG es tratada (OR 0,48 IC 95% 0,38 – 0,62) (76) refleja, si bien de forma indirecta, el beneficio del control glucémico durante el embarazo.

Si nos preguntamos por el objetivo de glucemia óptimo, Langer *et al.* (82), propusieron un intervalo de glucemia media 87-104 mg/dl con objeto de minimizar tanto el crecimiento elevado como el restringido. La hemoglobina glicada de riesgo en la DG está por definir. En nuestra muestra, un valor de 5,4% o superior incrementó el riesgo de PEEG en torno a un 77%, e identificaría en torno al 44% de los neonatos con peso elevado entre las mujeres que alcanzaran dicha cifra.

### **Obesidad y ganancia ponderal**

Sobre el peso fetal y su incremento lineal se han observado tanto el efecto del IMC como de la ganancia ponderal en la población general (67, 96, 234, 250). Con referencia al peso de la madre, Catalano (251) en 2003 citó la obesidad como causa de la ganancia media ponderal de los neonatos, máxime del incremento de la macrosomía en la población danesa. Surkan y colaboradores (252) encontraron un aumento de los neonatos PEEG, definido como dos desviaciones estándar sobre la media para la población sueca, asociado a un incremento de sobrepeso y obesidad y a un descenso del tabaquismo entre los años 1992 y 2001. De forma previa en población norteamericana, Hunter y Keirse describieron un aumento del 23% de los PEEG en 1989 y paralelo al aumento del sobrepeso y obesidad maternos durante una década (253). Según Henriksen (101), la tendencia a un mayor peso neonatal (1980-2007) se mantuvo en relación con la “occidentalización de las costumbres” y en especial con el ascenso del peso materno.

La obesidad es, en consecuencia, un claro factor de riesgo de peso elevado al nacer en mujeres sin DG (96, 216, 254). Asimismo, y a modo de ejemplo, la obesidad se asoció a macrosomía y distocia en población de origen francés tras ajustar por diagnóstico de diabetes y ganancia ponderal neta (80). En cuanto a la **ganancia ponderal**, su relación gradual con el peso fetal fue

evidente en la revisión de Viswanathan (255) que evaluó 25 estudios al respecto. La asociación entre GP y macrosomía fue consistente en 12 estudios; y entre GP y PEEG en 10 estudios con OR entre 2-3 para las categorías más elevadas de ganancia respecto a las menores.

Algunos trabajos (107, 108) mostraron un efecto de la obesidad más contundente que el diagnosticar diabetes gestacional. Es preciso insistir en el predominio de la obesidad marcada en poblaciones anglosajonas en las que, simultáneamente, la diabetes gestacional es más leve que en nuestro medio. Por ello podría darse un efecto magnificado del sobrepeso cuando los estudios contemplan la mayor prevalencia del mismo en la población respecto a la DG (37, 92, 105, 106).

Los resultados fueron divergentes en la literatura en cuanto a la contribución de IMC y GP al sobrecrecimiento fetal en población no necesariamente diabética. Se mostró un efecto independiente de IMC y GP (65, 256-258), o bien se atenuó o desapareció para la GP al elevarse el IMC (258, 259); o el efecto fue inexistente o inverso cuando las gestantes no recibieron un seguimiento óptimo (260). O, por el contrario, la GP supuso mayor acreción de grasa visceral en el neonato (261) y de macrosomía (71) cuando se conjuntó con el sobrepeso y la obesidad materna. La ganancia ponderal pareció tener mayor efecto que el IMC sobre la mujer individual cuando se compararon sus gestaciones sucesivas (241, 253, 262)

Dicha dicotomía de los resultados podría generarse en la doble vía ligada a la obesidad y la ganancia ponderal propuesta por Rosenberg *et al.* (88): una resultante en el neonato PEEG y otra derivada de complicaciones obstétricas añadidas que condicionen una restricción del crecimiento. No obstante, en el caso de mujeres con DG comprobamos una preponderancia del sobrecrecimiento fetal aun en presencia de hipertensión.

Centrados en el grupo específico de mujeres con DG, nos cuestionamos si el IMC materno mejoraría la estimación del crecimiento fetal. Cuando se evaluó el riesgo de sobrecrecimiento (PEEG), la ganancia por intervalos de IMC

tuvo un mayor valor predictor que el IMC en sí, e independiente de los parámetros glucémicos. La citada revisión de Henriksen mencionó, asimismo, una mayor influencia para la ganancia cuando se valora de acuerdo con el IMC previo a la gestación.

Asimismo circunscrita al marco de la diabetes, la dilución del efecto de la GP con el ascenso del IMC, que se había observado en población general (258), no se observó en mujeres con DG clase A1 ( $GB < 105 \text{ mg/dl}$ ) (72) ni se dio en una cohorte de 31074 mujeres con DG estudiadas en California de forma retrospectiva según estratos de GP (IOM, 1990). De hecho se obtuvo un efecto independiente de IMC y GP en un estudio retrospectivo donde se obtuvo un OR 1,7 (1,53-1,93) para la ganancia excedente a la recomendada ajustada por gravedad de la DG pero no por control glucémico (94). En cuanto a la relación con la glucemia, se intuye que el control de la ganancia ponderal, paralelo al de la glucemia, colabore en la obtención de mejores resultados neonatales (47, 48). Aun así, la influencia relativa de la ganancia ponderal fue contemplada en pocos estudios o bien se consideró en su valor neto (108).

En la actualidad, la revisión de las guías IOM en 2009 supone un referente para indagar en el efecto de la GP excesiva en el grupo específico de mujeres con DG. Las guías adecúan la GP a cada estrato de IMC. Respecto a las guías previas de 1990, los rangos de ganancia recomendados parecen asociarse a menor peso PEEG en la población general.

Si se trata de disipar incertidumbre sobre el efecto de IMC y GP en la diabetes gestacional, los estudios comentados no son comparables por diferencias evidentes entre las poblaciones diana y los parámetros evaluados. Como resultados aplicables, en principio, a nuestra población con DG, parece claro que ambos factores se asocian con similar direccionalidad y es idóneo, por razones comentadas, considerarlos en su conjunto (262, 263).



## Conjunción de parámetros glucémicos y ponderales

En líneas generales encontramos dificultad para comprobar la consistencia de nuestros resultados por la inexistencia, a saber, de estudios comparables. La información acerca de los parámetros que aquí evaluamos y su interacción en la DG es escasa. Se aludió al efecto de la DG e IMC y no así de la GP neta en mujeres italianas con diabetes frente a control (90). La inclusión de la glucemia basal ( $\geq 104,4$  mg/dl) supuso un efecto independiente de ésta, no del control glucémico y sí del peso materno en 173 mujeres con DG procedentes de Arabia Saudí y comparadas con 334 controles (132). De forma más pormenorizada, Snyder *et al.* (110) mostraron que, en mujeres con DG (N= 356) e  $IMC \leq 26$  kg/m<sup>2</sup>, eran predictores del peso fetal: la glucemia posprandial de la curva, el IMC, la tasa de GP neta y parámetros no modificables (talla, paridad); sin embargo, observamos una mayor influencia de los parámetros metabólicos cuando las mujeres tuvieron un IMC superior, siendo entonces predictores principales la glucemia tanto basal como posprandial de la curva y la tasa de GP. Los autores observaron que el tratamiento dietético disminuyó la GB (de 86,4 mg/dl a 75,6 mg/dl, p 0,001) y la tasa de GP (de 0,35 a 0,16 kg/semana, p 0,0001) de aquellas canadienses.

Se evidenció un efecto independiente de la GB, IMC y GP sobre la macrosomía, desconocido para el control (109); o de GB, A1c e IMC sin evaluarse la GP, sobre el peso fetal (233) o de IMC y A1c en el segundo trimestre (57) en mujeres con intolerancia no equiparable a la DG según se ha definido.

Si tratamos de dirimir la influencia relativa en la DG, destacan tres estudios (31, 95, 105) en este marco y tan solo uno (95) cercano a nuestro objetivo. El citado de Ricart, en la población española, incluyó 819 mujeres con DG por criterios NDDG clasificadas por su IMC. El diagnóstico así efectuado se asoció de forma significativa solamente a la macrosomía (OR 1,47 IC 95% 1,06-2,06), y no al peso elevado para la EG (OR 1,1 IC 95% 0,87-1,35) tras ajustar por edad materna y gestacional, hipertensión inducida por el embarazo y sexo fetal. Sí tuvieron un impacto significativo para el peso elevado neonatal los tres

cuartiles superiores de IMC (OR (IMC>26,1 kg/m<sup>2</sup>): 2,08 IC 95% 1,73-2,5). Las fracciones poblacionales de macrosomía atribuibles a la DG y al cuarto cuartil de IMC (> 26,1 kg/m<sup>2</sup>) fueron un 3,8% y un 23% respectivamente.

Ehrenberg, Mercer y Catalano (105) llevaron a cabo un análisis de diseño parecido en que compararon las situaciones basales de 12950 mujeres de procedencia estadounidense clasificadas según su tolerancia a la glucosa, incluidas 363 DG (por criterios de Carpenter y Coustan) y 126 mujeres con diabetes pregestacional. El riesgo de PEEG se asoció tanto a la DG tratada con dieta (OR 2,7 IC 95% 2,73-3,09) como tratada con insulina (OR 2,94 IC 95% 1,85-4,67) y, como era previsible, a la DPG (OR 4,06 IC 95% 2,81-5,86). Asimismo se objetivó un riesgo independiente asociado al IMC materno con un OR de 1,04 (IC 95% 1,03-1,05) por cada kg/m<sup>2</sup>, tras ajustar por etnia, paridad y sexo fetal.

El planteamiento de Langer *et al.* (95) fue el único enmarcado en la diabetes gestacional y que consideró la gravedad de la hiperglucemia y la evolución de la gestante, aunque el planteamiento fue distinto. Incluyó 4001 mujeres con DG (criterios de Carpenter y Coustan) de procedencia norteamericana y estratificadas en 12 categorías según el tipo de tratamiento, el control glucémico (glucemia media < 100 mg/dl) y, dentro de éstas, el *status* ponderal. El mal control glucémico supuso un mayor riesgo de PEEG con independencia del tratamiento indicado. Si observamos las categorías de obesas, tuvieron más riesgo de PEEG todas salvo aquellas con buen control que recibieron insulina. El modelo multivariante evidenció un efecto independiente de la glucemia basal al diagnóstico (OR 1,34 IC 95% 1,02-1,76) sin especificarse un valor concreto, del control según la glucemia media (OR 1,71 IC 95% 1,35-2,16), de la obesidad (OR 1,83 IC 95% 1,31-2,55) y de la ganancia ponderal neta (OR 1,03 IC 95% 1,02-1,04), tras ajustar por etnia, paridad, edad materna, edad gestacional al diagnóstico, macrosomía previa, paridad, tiempo y tipo de tratamiento y dosis de insulina. No se encontró un efecto significativo del sobrepeso.

Aunando factores de riesgo, en el estudio de Ricart *et al.*, si DG y sobrepeso fueron factores independientes en el análisis global, en los subgrupos se percibió un ascenso del riesgo de PEEG del 65% (IC 95% 1,44-1,89) para el sobrepeso y mayor, del 83% (IC 95% 1,39-2,41) si al sobrepeso se añadía el diagnóstico de DG. Reseñamos que el grupo de Ehremberg (105) manifestó asimismo el efecto independiente de la DG y la obesidad. Señaló un riesgo de PEEG superior para la presencia de DG (OR 3,2 IC 95% 2,0-5,09) que para la obesidad materna (OR 1,72 IC 95% 1,57-1,97). En este caso la profundización en los datos se dio a tenor del citado efecto de la prevalencia. Así, en esta población americana la proporción de PEEG atribuible a la obesidad cuadruplicó la derivada de la DG, en consonancia con respectivas prevalencias en torno a un 47 y 5%. Las fracciones atribuibles que presentamos (figura 6) son menos discrepantes entre sí tras eliminar dicho efecto en el cálculo dados los objetivos del estudio. Como hemos definido, el RAe% es el excedente de un evento adverso que puede atribuirse a cada factor de riesgo entre las mujeres expuestas a dicho factor. A diferencia con la fracción atribuible poblacional, el RAe% no depende de la prevalencia.

No es fácil desentramar la confluencia de factores tan relacionados entre sí. Aparte de las diferencias entre las poblaciones, hemos mencionado una posible dilución del riesgo cuando se aplican criterios menos específicos de Dg como los de la *American Diabetes Association*. Igualmente puede jugar un papel la intervención sobre la DG y no sobre el peso materno de un modo específico.

En los trabajos de Langer *et al.* (92, 95) fue llamativo el mejor resultado perinatal de las obesas que obtuvieron el buen control glucémico con insulina. Una hipótesis sería un efecto no identificado de la insulina en obesas. Otra explicación sería la mayor ganancia ponderal, descrita (60), en las tratadas con dieta, quizá por menor cumplimiento dietético, con tal vez excursiones glucémicas no detectadas. En cualquier caso fue evidente el beneficio del buen control glucémico con independencia del tipo de tratamiento. Así se dio en un trabajo previo que había evaluado 334 mujeres con DG (NDDG) frente a controles pareados por edad, paridad e IMC (82). En el último se observó un

incremento visible de los RN de peso elevado cuando se aunaron un mal control glucémico y la obesidad, aunque en un análisis multivariante, controlado de modo exhaustivo, los factores con mayor fuerza de asociación fueron el mal control glucémico, la ganancia ponderal y la edad gestacional. Desde nuestro punto de vista, consideramos que el tratamiento con insulina es un reflejo de la mayor gravedad glucémica y, considerado como tal, se asociaría a mayor crecimiento PEEG, en consonancia con otros autores (105, 253).

Es posible que la reducción del IMC materno sea lo más efectivo para evitar complicaciones obstétricas y neonatales en el ámbito poblacional, sobre todo anglosajón. En nuestro medio, un control de la ganancia ponderal al compás del control glucémico en mujeres con DG podría resultar en un peso más adecuado del neonato y, probablemente, en menor acúmulo de grasa visceral. No obstante, el tratamiento correcto de la ganancia ha de ser empírico hasta precisar cuestiones como la composición cualitativa y cuantitativa de la dieta y la actividad física idónea.

En resumen, concluimos que el neonato PEEG es consecuencia tanto de la gravedad inicial de la DG como de la evolución glucémica y ponderal de la gestante. A tener en cuenta, y pese al efecto independiente, se da cierta colinealidad entre la glucemia basal y la obesidad; por otra parte son también las mujeres obesas quienes exceden, con mayor facilidad, los límites de ganancia recomendados. Por ello sería deseable normalizar el IMC de forma adecuada y previa a la gestación. En el transcurso de la misma, un tratamiento cuidadoso que comprenda tanto la hiperglucemia como la ganancia excesiva puede repercutir en un peso adecuado del neonato.

### 5.3.2. MALFORMACIONES CONGÉNITAS, MORTALIDAD Y CONJUNTO DE COMPLICACIONES PERINATALES

#### Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas no son predecibles de forma significativa bajo los parámetros glucémicos y ponderales evaluados. El análisis resultó similar una vez restringido a malformaciones graves e *ídem* para la mortalidad perinatal. Apreciamos una diferencia de la glucemia basal, ligeramente superior en las gestantes cuyos hijos presentaron malformaciones ( $92,7 \pm 14,3$  vs.  $90,3 \pm 14,6$  p 0,077); entre las gestantes con una GB  $\geq 105$  mg/dl, tuvieron malformaciones un 7,0% de los RN, frente a un 4,5% en aquellas cuya GB fue inferior (p 0,055).

Se diagnosticaron malformaciones congénitas en el 5,1% de los RN. La tasa de malformaciones se cifra en un 2-3% en la población general (97). La incidencia anual fue del 2,5% en el hospital La Paz durante el periodo considerado. La frecuencia conocida en la paciente con diabetes oscila, entre otros, de acuerdo con la gravedad de las malformaciones consideradas. Según Combs y Kitzmiller (264), una malformación grave o mayor es aquella que afecta seriamente la salud del feto o que va a requerir una intervención quirúrgica para conseguir su corrección. En el contexto general de la diabetes, la prevalencia de malformaciones graves se sitúa entre el 4 y 11%, cifra de 2 a 5 veces superior a la publicada para la población de gestantes de bajo riesgo (265, 266). En concreto, una revisión de estudios (1990-2005) asignó a la DG un riesgo ligeramente aumentado de malformaciones (111). Es probable que el riesgo esté en relación con diabetes tipo 2 (DM2) previa no diagnosticada en una proporción de gestantes, dada la especial susceptibilidad a la hiperglucemia durante las primeras 7 semanas de organogénesis, y puesto que la hiperglucemia propia de la DG acontece con posterioridad en el transcurso de la gestación (114, 115).

Existe en la bibliografía una relación entre el riesgo de malformaciones, la glucemia materna y especialmente la basal, la edad gestacional temprana al

diagnóstico de la DG y la obesidad materna, todos ellos habituales en el contexto de una diabetes tipo 2 subyacente.

Las malformaciones descritas en la DG son similares a las conocidas en la diabetes pregestacional destacando las de tipo cardiovascular, musculoesquelético y de sistema nervioso central (42). Agregamos la mayor incidencia de malformaciones genitourinarias en RN de mujeres con DG españolas (119, 122, 123) junto a las del aparato digestivo en la serie de Schaefer *et al.* (124). Por orden decreciente, las malformaciones más comunes en los RN que estudiamos afectaron al sistema genitourinario, cardiovascular, sistema nervioso central, digestivo y múltiples (tabla 3).

La glucemia basal se ha relacionado con malformaciones menores (112) y, de forma más consistente, con malformaciones mayores. La GB elevada al diagnóstico ( $\geq 105$  mg/dl) se asoció a mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores en 2227 casos de DG (NDDG) tras ajustar por edad (113). Había sido catalogada como el “mejor predictor” de malformaciones congénitas mayores frente al área bajo la curva (ABC) y la A1c al diagnóstico en una cohorte previa ( $n = 3743$  DG, NDDG). El impacto gradual de la GB al diagnóstico fue de OR 1,13 (IC 95% 1,08-1,14) por cada 10 mg/dl. Se detectó un riesgo relevante para glucemias basales a partir de 120 mg/d. La GB media de las mujeres cuyos hijos tuvieron malformaciones fue de  $134 \pm 56$  mg/dl. El IMC quedó en el límite de la significación estadística en dicho análisis (124).

La obesidad no circunscrita a la diabetes tipo 2 se ha relacionado con la presencia de malformaciones y en particular con defectos del tubo neural (OR 1,70 IC 95% 1,34-2,15) (125). Dicho riesgo estuvo en sintonía con el calculado en los metaanálisis de Rasmussen (117) y de Stothard (118) en que los defectos del tubo neural se dieron con mayor frecuencia también en mujeres con sobrepeso (OR 1,20 IC 95% 1,04-1,38). Los autores hallaron asociación significativa de la obesidad con otro tipo de malformaciones, en concreto cardiovasculares y craneofaciales, tras excluir diabetes pregestacional, síndromes y cromosomopatías.

Cuestión diferente es el riesgo de aborto ligado al sobrepeso (116). La causa es desconocida. Pueden contribuir las malformaciones congénitas, el incremento de la glucemia, la resistencia a insulina y el desbalance de factores inflamatorios y protrombóticos (203).

García Patterson *et al.* (119) evidenciaron un riesgo independiente de la glucemia a la hora en la curva y el IMC pregestacional para las malformaciones mayores en mujeres españolas con DG (n = 2060). Prevalcieron las dimorfogénesis de tipo cardiovascular, músculo-esquelético y genitourinario, de modo similar en nuestra muestra, aunque la frecuencia de malformaciones fue superior en la serie citada, 3,8% para las mayores. En nuestro análisis, una posibilidad es que la potencia estadística fuese insuficiente para detectar un riesgo de malformaciones asociado a la gravedad de la diabetes y/o a la obesidad, en consonancia con otros (120, 121). Es necesario reconocer que el diagnóstico de la DG tiene lugar de forma tardía para el análisis de las malformaciones porque en la mayoría de casos finalizan en aborto de forma previa.

En cuanto al control glucémico, no parece ser un buen indicador de malformaciones congénitas en la DG. Tampoco lo fue la A1c del primer trimestre en diabetes tipo 2 de acuerdo con un análisis previo llevado a cabo en la Unidad de Diabetes y Embarazo (126). Intercurrentes como la suplementación de ácido fólico y el desarrollo de la atención periconcepcional y obstétrica en nuestros días influyen en la frecuencia de malformaciones no tan marcada respecto a otras series anteriores en el tiempo (118).

Si bien no evidente en el metaanálisis de Stothard *et al.*, en amplias cohortes poblacionales se destacó el efecto de la asociación de cualquier tipo de diabetes con la obesidad, multiplicativo en el estudio prospectivo de Moore *et al.*; este efecto sobre las malformaciones fue detectable para la DG (Carpenter y Coustan) sólo si coexistió sobrepeso u obesidad en el diseño caso-control del *National Birth Defects Prevalence Study* (127). Entre las malformaciones que resultaron de dicha conjunción predominaron las de tipo cardiovascular: tetralogía de Fallot, valvulopatías pulmonares y defectos atriales tipo *ostium*

*secundum* (128). En otras 454 mujeres con DG frente a 497 control, el efecto de la DG y obesidad simultáneas fue al menos aditivo sobre el desarrollo de malformaciones del sistema nervioso central (129). Tras eliminar los defectos del tubo neural, por resultar la mayoría en aborto, del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), se obtuvo un incremento de riesgo para la asociación DG-obesidad, con particular riesgo de defectos cardiovasculares para las obesas con DG; no hubo un efecto ostensible de la obesidad en ausencia de DG (122). Si bien no predominó una malformación específica asociada a la DG, los defectos congénitos predominantes (holoprosencefalia, cardiovasculares, genitourinarios y costovertebrales) tuvieron un origen común en el periodo de blastogénesis, lo cual apoya la hipótesis de una diabetes oculta previa al embarazo.

Merece apuntar que durante los últimos años se enfatiza la asociación de los defectos congénitos a la diabetes pregestacional tipo 2. Más que por una cuestión patogénica ineludible, el problema gira en torno a un seguimiento preconcepcional escaso y a la frecuente coexistencia de obesidad en estas mujeres (115). Dado que la obesidad ha mostrado relevancia en estudios amplios (118), identificar y asesorar a estas pacientes en el periodo preconcepcional supone un reto para la práctica habitual.

### **Mortalidad perinatal**

Si indagamos en la mortalidad perinatal, las malformaciones congénitas parecen ser su primera causa en las gestaciones complicadas con diabetes (113), aunque no hay concordancia acerca de este aspecto (267). La causa de la muerte es inexplicada en el 50% de los casos (268). En este sentido son de especial relevancia la hiperglucemia y sus efectos teratógeno y cetógeno, aunque otros factores concomitantes pueden ser decisivos, sobre todo en mujeres con diabetes tipo 2 máxime la obesidad, el trastorno hipertensivo y, en general, la acentuación de la macrosomía con la subsiguiente hipoxia relativa fetal. En consonancia, se ha descrito una mortalidad perinatal ligada a la diabetes tipo 2 que incluso excede a la dada para la diabetes tipo 1 en algunos trabajos, tal vez y precisamente por la conjunción de predisponentes. Si



atendemos a la estadística, la mortalidad se atribuye a causas diferentes a la diabetes en sí hasta en un tercio de los casos (268). Con referencia a la DG podemos decir, si bien con menor evidencia que en el caso de las malformaciones, que la mortalidad perinatal ligada a la DG tal vez corresponda a diabetes tipo 2 no diagnosticada.

La mortalidad perinatal fue de 3/ 1000 RN en la muestra con DG que analizamos. En general, las frecuencias que aparecen en las series contemporáneas son similares entre embarazadas con y sin diabetes (97). Es difícil conocer la asociación con la DG tratándose de un dato tan exiguo, máxime cuando las definiciones de mortalidad son heterogéneas, y por ejemplo alusivas a la mortalidad fetal y no a la neonatal y viceversa.

Históricamente, en 1973, O'Sullivan *et al.* (269) describieron un incremento de la mortalidad perinatal asociado a la DG (64/ 1000 RN) sobre todo en mujeres mayores de 25 años. Con posterioridad el grupo de Langer (270) obtuvo una tasa de mortalidad neonatal de 5,1 /1000 RN en mujeres con DG no tratada frente a un 1,8 /1000 RN en controles sin DG; en otro estudio la mortalidad perinatal decreció hasta equipararse a la descrita en la población general en mujeres con DG tratadas cuando recibieron tratamiento intensivo vs. convencional (214). La reducción no fue estadísticamente significativa en estos estudios, ni así en una revisión de la literatura acerca del tratamiento específico de la DG y su repercusión (76). En concreto, en el citado ACHOIS (48) no se dieron casos de muerte perinatal en el grupo de tratamiento frente a cinco fallecidos en el grupo que recibió cuidado convencional propio de gestantes de bajo riesgo ( $p = 0,07$ ). Sin englobamos cualquier tipo de diabetes, lo evidente es que la atención por equipos especializados constituidos por educadores, obstetras, endocrinólogos y neonatólogos ha hecho posible una disminución de la mortalidad perinatal asociada (268). Con referencia al control glucémico, la menor mortalidad tangible en la diabetes pregestacional no se ha demostrado en el contexto de la DG.

Delimitar el papel de parámetros ponderales tendría sentido si consideramos que la obesidad materna se describió como factor de riesgo

(96, 271, 272), si bien el efecto se diluyó tras ajustar por comorbilidades como la hipertensión y/o la diabetes en algunas series (192, 211). La tendencia al riesgo de la obesidad se ha relacionado *in crescendo* con la edad gestacional al término (96, 192). En cuanto al peso ganado, en un estudio llamó la atención el hallazgo de la deletérea asociación entre obesidad y ganancia ponderal excesiva (94). El efecto podría estar en relación, por una parte, con el rápido crecimiento fetal, favorecido por la hiperinsulinemia y resultando en una disfunción placentaria e hipoxia relativas. Por otra parte, la ganancia de peso interviene en el entorno metabólico de la obesa. Otra perspectiva de interés surgió a partir de una cohorte sueca en la cual un riesgo elevado de mortinato se dio en relación con la ganancia ponderal entre gestaciones sucesivas y tras ajustar por DG, HTA gestacional e IMC previo a la gestación (221).

La conclusión derivada de los datos más robustos es un riesgo de mortalidad fetal ligado al sobrepeso y a la obesidad en el metaanálisis de Chu (273), sin ser patente para otros parámetros glucémicos y ponderales.

### **Conjunto de complicaciones perinatales**

Junto al crecimiento elevado o PEEG, predominante resultado adverso de la DG, incluimos en un conjunto de riesgo las malformaciones congénitas, la mortalidad perinatal y otras complicaciones neonatales que se han relacionado con la DG como el distrés respiratorio, traumatismos del canal del parto, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, sepsis, hipoglucemia e hipocalcemia. Las frecuencias de complicaciones que describimos (tabla 3) son congruentes con las descritas en mujeres con DG (42).

Pese al ascenso exponencial de obesidad y DG, el riesgo de complicaciones asociado ha sido evaluado de forma escasa. En el presente análisis encontramos un riesgo ligado a la gravedad de la DG (glucemia basal al diagnóstico), al control glucémico y al ratio de ganancia ponderal de forma independiente. La mayor influencia se dio para la evolución de la gestante en cuanto a control de la glucemia y el peso adquirido.

La comparativa es heterogénea. Un ejemplo fue el hallazgo de complicaciones en relación, en el análisis bivalente, con el control glucémico y no con otros descriptores de la tolerancia hidrocarbonada (N= 3465 DG por criterios de Carpenter y Coustan). Sin embargo, el análisis multivalente destacó la influencia única del IMC (OR 1,07 IC 95% 1,03-1,11) junto a la edad gestacional tras ajustar por ganancia ponderal neta, si bien en aquel cómputo se superpusieron complicaciones obstétricas a las neonatales (131). En un análisis restringido a las complicaciones neonatales en la DG (n = 3218) se observó una mayor frecuencia en el grupo de peor **control glucémico** definido por automedición capilar (274).

Con anterioridad y frente a controles, Nasrat *et al.* (132) comprobaron el efecto único de la **glucemia basal** > 104,4 mg/dl como predictor independiente de admisión a cuidados críticos, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia en su conjunto. No se observó un efecto significativo de la glucemia media ni del IMC en el análisis ajustado.

Más parecida a la que exponemos fue la aproximación de Langer *et al.* (95) que incluyeron otros parámetros glucémicos y ponderales. Su análisis ajustado por edad, etnia, paridad, edad gestacional a término, tiempo y tipo de tratamiento y dosis de insulina objetivó el efecto independiente del control glucémico medido por glucemia media (OR 1,39 IC 95% 1,14-2,09), así como efectos independientes de la obesidad (OR 1,28 IC 95% 1,08-1,66) y la ganancia ponderal en su valor neto (OR 1,02 IC 95% 1,01-1,08). No se objetivó un efecto significativo de la GB, aunque sí del tratamiento con insulina (OR 1,28 IC 95% 1,01-1,63). Como en el caso de los RN PEEG, se aludió a un efecto deletéreo de la obesidad salvo en obesas con buen control glucémico y tratadas con insulina. Por último, el reciente análisis de 3798 mujeres con DG procedentes de Norteamérica destacó la asociación independiente de la glucemia basal media (> 109 mg/dl) y el IMC pregestacional con la morbilidad neonatal (275). Desconocemos si hubo un efecto del control glucémico y de la ganancia ponderal.

Si tratamos de profundizar en ciertos componentes del conjunto, el estudio de la asfixia fetal o el distrés neonatal encuentra dificultades parecidas a las comentadas para la mortalidad perinatal. En efecto, no es posible estimar la asociación con la DG en la literatura, pues este dato no suele ser recogido en los estudios, o es incluido entre las causas variadas de ingreso en unidad de cuidados críticos. En uno de ellos se cuantificaron el pH y gases en sangre de cordón umbilical de 34 neonatos de mujeres con DG y 38 control resultando menor saturación de oxígeno y mayor concentración de lactato en el grupo con DG (276). La macrosomía, independientemente de la causa, es un factor de riesgo de asfixia y muerte perinatal cuando el feto pesa más de 4500 g. El distrés respiratorio ligado a la macrosomía puede asimismo derivar de una actitud intervencionista proclive a la inducción del parto o cesárea con el fin de evitar la posible muerte fetal tardía y la distocia de hombros. En caso de cesárea es característica la taquipnea transitoria debido a una reabsorción retardada del contenido líquido pulmonar.

A tenor de estos factores, el distrés que parece predominar en la diabetes se debe a la enfermedad de membrana hialina (EMH) por déficit de surfactante. La producción retardada de un componente principal, el fosfatidilglicerol, parece darse en cualquier tipo de diabetes y se ha relacionado con el mal control glucémico definido como glucemia media superior a 105 mg/dl (277). *In addendum* a la diabetes, la obesidad materna supone un riesgo de pérdida del bienestar fetal y admisión en cuidados críticos del neonato (58), en especial si el IMC supera 40 kg/m<sup>2</sup> de acuerdo con Kumari *et al.* (278). El riesgo de EMH, ventilación asistida y aspiración de meconio parecen exacerbarse en el macrosoma de madre obesa frente a la no obesa (279). El citado estudio DEPOSIT (87) evidenció un riesgo independiente de admisión a unidad de críticos asociado al IMC y a la GP (intervalos de 5 kg) en diabetes gestacional y pregestacional. Los neonatos ingresaron por causa respiratoria en la mayoría de los casos.

Indicio de hipoxia fetal crónica es la poliglobulia descrita en la DG (82). La hiperglucemia e hiperinsulinismo fetales generarían un aumento de la demanda de oxígeno que, unida a cierta disfunción placentaria, llevaría a una hipoxia

relativa. La eritropoyesis fetal solamente se ha relacionado con la hemoglobina glicada en la diabetes tipo 1 (42). La hiperbilirrubinemia, clásicamente asociada a la diabetes, en teoría sería explicada por la poliglobulia y una relativa inmadurez hepatobiliar. En el estudio HAPO se observó una débil asociación de la hiperbilirrubinemia con la glucemia en los tiempos 1 h y 2 h de la curva. En mujeres con DG se han descrito tasas de 3,7-10,3%, superiores al 1,1-1,8% en gestantes con tolerancia hidrocarbonada normal (103, 132). De forma aislada, la disminución de la bilirrubinemia en relación con el tratamiento de la DG no se ha observado de en los estudios de intervención (47, 48).

Consideramos que la sepsis neonatal pudiera estar asociada a la gravedad y mal control metabólico maternos y la incluimos dentro del cómputo. Como tal, no disponemos de datos comparativos, pues este resultado se suele englobar bajo el epígrafe de “ingresos en unidad de críticos” de modo similar al distrés. Asimismo carecemos de información para categorizar los traumatismos neonatales (distocia de hombros, fracturas y lesiones del plexo braquial) de forma individual. Sabemos que son complicaciones infrecuentes y más propias de fetos macrosomas (130).

La hipoglucemia neonatal deriva del hiperinsulinismo fetal persistente tras el nacimiento, en particular cuando el control de la DG es inadecuado. La insulina inhibe la producción de glucosa, vías glucogenolisis, neoglucogénesis y lipólisis, e incrementa el consumo por los tejidos. La hipoglucemia neonatal deriva además de la hiperglucemia materna durante el trabajo de parto. Prueba de ello fue el análisis prospectivo de 85 mujeres con DG, que evidenció la asociación significativa entre la glucemia materna durante las dos últimas horas del parto y la hipoglucemia neonatal (280). La incidencia de hipoglucemia neonatal ligada a la DG es inexacta dada la heterogeneidad de su definición. La tasa de hipoglucemia que requirió tratamiento intravenoso fue similar, en su globalidad, en los dos estudios de intervención en DG (47, 48). Las tasas respectivas para DG no tratada, DG tratada y mujeres sin diabetes fueron un 18, 6 y 2% en datos de Langer *et al.* (270).

Recordemos que el estudio HAPO (85) puso de manifiesto el aumento del hiperinsulinismo fetal y de la hipoglucemia neonatal en relación con la glucemia materna. Llamó la atención la influencia de la glucemia basal a partir de 95 mg/dl sobre la hipoglucemia, que fue aparente en especial a partir de 100 mg/dl. Hubo un marcado ascenso del hiperinsulinismo fetal con glucemias basales a partir de 90 mg/dl. Sin embargo, no todos sus autores concordaron en el valor predictor de la SOG diagnóstica (281). Como en el caso de las malformaciones congénitas, la mortalidad y los traumatismos, el riesgo de hipoglucemia es más evidente en el neonato con macrosomía (> 4000 g).

El riesgo de hipocalcemia parece aumentar de forma ligera en la DG, aunque los datos al respecto son insuficientes. La maduración tardía de las paratiroides pudiera ser el mecanismo causal. La hipocalcemia se ha ligado al mal control glucémico en la diabetes tipo 1 (42).

Surge la cuestión acerca del efecto sobre el conjunto global de complicaciones neonatales que puedan tener los parámetros ponderales en gestantes con y sin DG. Disponemos de algunos datos sobre la obesidad, mientras que apenas existe información acerca de la **ganancia ponderal**. La ganancia excesiva se asoció a anomalías metabólicas solamente en presencia de obesidad en un estudio (OR 1,31 IC 95% 1,00-1,70) (69). Hemos mencionado que la obesidad es un factor de riesgo de recién nacido grande para la EG, malformaciones congénitas, mortalidad perinatal, pérdida del bienestar fetal e ingreso en unidad neonatal de críticos. Deaver y Cohen (282) idearon una puntuación de riesgo de parálisis de Erb en que los predictores fueron: la presencia de DG, la obesidad materna, la ganancia ponderal excesiva, la estimación del peso neonatal PEEG y la raza negra; el conjunto alcanzó una sensibilidad del 36% y una especificidad del 99% en población norteamericana. En cuanto a la distocia de hombros, y pese a la macrosomía, no se ha encontrado una asociación con la obesidad en mujeres con y sin diabetes (87, 199, 283) ni el IMC se ha puesto en relación con complicaciones agudas de tipo metabólico (hipoglucemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia), que parecen resultar del ambiente intrauterino y el patrón de crecimiento característicos de la diabetes.

En resumen, carecemos de datos propios y de la literatura que permitan desglosar la mayor parte de las complicaciones perinatales, incluidas por ello en un conjunto. Dicho conjunto se asocia de forma predominante al control glucémico y a la ganancia ponderal de las gestantes, lo cual podría favorecer la reversibilidad del riesgo a través de un manejo adecuado durante el embarazo. Si bien indirecta, una prueba de ello puede ser la disminución del conjunto de complicaciones neonatales que se ha asociado a tratar la DG (48, 76), mejoría quizá derivada de optimizar tanto el control glucémico como el ponderal. Hay que puntualizar que el mejor resultado no se constató en las mujeres con menor intolerancia hidrocarbonada inicial en el estudio *Maternal and Fetal Medicine Unit* (MFMU) (47).

## **5.4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS POSPARTO**

### **5.4.1. RESISTENCIA A INSULINA Y SECRECIÓN DE INSULINA POSPARTO**

Estudios longitudinales en el transcurso de la gestación normal han mostrado una respuesta a insulina incrementada tras glucosa oral ya durante el primer trimestre y un segundo incremento posterior de dicha respuesta pese a un ligero deterioro de la tolerancia a la glucosa, consistente con una resistencia progresiva a la insulina (135, 146). A ello se añade un efecto independiente de la gestación sobre la funcionalidad de la célula  $\beta$ , en cuyo origen pudieran implicarse las incretinas polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1) (284, 285).

La sensibilidad a insulina queda reducida un 50-70% en la gestación tardía, lo cual se refleja en un incremento de su secreción de 2-3,5 veces tanto basal como en respuesta a glucosa. La obesidad materna tiene un impacto que se traduce en mayor reducción de la sensibilidad a insulina comprobada mediante clamp euglucémico hiperinsulinémico (134). Se da una mayor resistencia a insulina tanto hepática como periférica. La secuencia fisiológica revierte en el posparto (133). Asumiendo que hiperglucemia y peso excesivo conllevan una resistencia y disfunción insulínica llevada al extremo patológico durante la gestación, postulamos si pudieran condicionar, con posterioridad, un efecto similar y prolongado al posparto.

La insulina basal y el índice HOMA-R cuantificaron la resistencia a insulina de modo equiparable de acuerdo con lo descrito (286, 287). Ambos parámetros derivan de mediciones basales de insulina o insulina-glucosa tras el parto. Ambas medidas posparto resultaron del IMC previo elevado como factor dominante en el análisis ajustado; la glucemia basal al diagnosticar DG fue otro factor predictor de relevancia. No es de extrañar que la resistencia a insulina así medida se relacione con las circunstancias basales de las gestantes, y sobre todo con el peso.



La insulino secreción medida por HOMA-B comparte esta tendencia, y en el modelo viene determinada primordialmente por el IMC pregestacional. Sin embargo, cuando medimos la insulino secreción mediante un parámetro dinámico, relativo a la respuesta secretora durante la SOG posparto (índice insulinogénico), se asoció con un parámetro puramente glucémico como es el área bajo la curva al diagnóstico de la DG.

Llamó la atención el comportamiento diferencial del IMC, que estimó una mayor secreción de insulina basal posparto y sin embargo se relacionó con menor respuesta de insulina medida por HOMA-B, paradójico si consideramos que ambas respuestas están en íntima relación. De hecho, HOMA-R y HOMA-B son conceptos que deben evaluarse en su conjunto y en cada individuo para no generar equívocos. En concreto, el cálculo del HOMA-B puede estar contaminado por la resistencia a insulina. Ello explicaría, en un esbozo simplista, el comportamiento diferencial del IMC cuando la secreción de insulina se evalúa mediante HOMA-B vs. insulinogénico.

HOMA-B e índice insulinogénico se han correlacionado moderadamente bien con las medidas de insulino secreción basadas en el clamp hiperglucémico, estas últimas más fidedignas. No obstante, ambas fórmulas, máxime el HOMA-B, hacen eco de algún modo a la insulino resistencia particular, función del IMC. Los índices idóneos ponderan esa resistencia a insulina (142) como es el caso del índice de disposición del modelo mínimo.

Otra argumentación de la menor insulino secreción ligada al sobrepeso se basaría en la menor oscilación o adaptabilidad de la función secretora bajo un estado de insulino resistencia mantenida. Así se ha observado en mujeres que acumulan mayor proporción de masa grasa (135-137). Si profundizamos en el efecto de la obesidad sobre la resistencia a insulina, más avalado, una circunstancia observada durante el embarazo es una reducción de la funcionalidad del *insulin receptor substrate 1* (IRS-1) en el tejido adiposo, que se reduce un 43% en la mujer obesa con DG (138). Tal vez persista de algún modo, o contribuyan niveles más o menos elevados de AG no esterificados en obesas, o quizá proteínas relevantes en la regulación de la sensibilidad a insulina y el

depósito lipídico como PPAR $\gamma$  y otras. Naturalmente, una influencia básica sobre la insulinoresistencia y su secreción es la propia de la hiperglucemia *per sé*. En cuanto a la evolución molecular de la resistencia a insulina, y a modo de ejemplo, en un pequeño estudio se objetivó una mejoría en la función del IRS-1 en la biopsia muscular de nueve mujeres con DG previa (288). Desconocemos si tras el parto se prolongaría el defecto de un modo diferencial en obesas.

La bibliografía a contrastar acerca de los parámetros que estudiamos es escasa en el posparto. Farhan *et al.* (139) estimaron una alteración de la insulinemia basal, insulinosensibilidad e insulino-secreción en un 50% de las mujeres con DG tres meses posparto. Bo *et al.* (140) encontraron un incremento de la insulinemia basal y el HOMA-R en relación con el percentil 75 de la GB tras ajustar por IMC. Un diferente comportamiento del índice HOMA-B e insulínogénico se observó en una cohorte sueca en que, por ejemplo, HOMA-B no había disminuido y sí el insulínogénico en mujeres con DG dos años tras el parto (141). Otros grupos (142, 143) corroboraron una menor sensibilidad a insulina y su respuesta a la sobrecarga intravenosa de glucosa tras efectuar el modelo mínimo de Bergman en mujeres con DG previa comparadas con sujetos control. Las diferencias en la resistencia a insulina, y no así en su secreción, fueron en parte atribuibles a la adiposidad central y total, en una proporción no cuantificada.

La función de la célula  $\beta$ , medida como índice de disponibilidad de glucosa, fue menor en mujeres con DG previa de los citados estudios, tanto si habían desarrollado disglucosis posparto como si mantuvieron una tolerancia a la glucosa normal. En nuestra población previamente se evidenció una mayor disfunción secretora, medida por HOMA-B, en las mujeres que desarrollaron diabetes tras el parto (159). El abordaje de la disglucosis en base a las estimaciones de insulinosensibilidad y secreción sería otra cuestión, si bien merece apuntar la coincidencia de un defecto doble, de la acción y secreción de insulina, de estudios que utilizaron el modelo mínimo tras sobrecarga intravenosa de glucosa, en mujeres que desarrollaron disglucosis (142, 152, 289). Por otra parte, y frente a la insulinoresistencia que parece persistir o

desarrollarse de modo más precoz, la disfunción secretora parece incrementarse en los sucesivos años tras el parto (289).

Dada la amplia variabilidad intraindividual de los índices HOMA, una limitación del cálculo en nuestro análisis fue la disponibilidad de mediciones de glucosa e insulina en una única ocasión y no en tres como sería deseable. La variabilidad interensayo es otra realidad. Otro aspecto a tener en cuenta es el rango de normalidad cambiante según la población de referencia y la metodología utilizada, sin ser posible la comparabilidad entre estudios diversos. De forma orientativa, el valor de insulinemia basal que resultó definitorio de resistencia a insulina en sujetos sanos de la población española fue de 16,7 mU/L, correspondiente al percentil 90, y se calculó en 3,8 para el HOMA-R (290).

Si más allá de los parámetros objeto de estudio profundizamos en el modelo explicativo, la edad resultó un predictor independiente de menor resistencia a insulina y menor secreción de insulina medida por HOMA-B. Ello sugiere una mayor disfunción de la célula  $\beta$  en gestantes de mayor edad. Por otra parte, otros predictores de menor índice insulínogénico fueron la historia familiar de diabetes y la edad gestacional precoz al diagnóstico de la DG. Aparte del componente genético, el diagnóstico precoz de la DG ha sido previamente asociado a una mayor disfunción secretora en mujeres que desarrollan disglucosis (159). Por fortuna, la predictibilidad marcada por la genética parece ser menor a la influencia del medio ambiente sobre la resistencia a la insulina (291) aunque se está profundizando en este campo.

Lamentablemente, los índices calculados adolecen de precisión y comparabilidad. Mediciones más robustas son practicables de forma restringida y en el ámbito de la investigación básica.

#### 5.4.2. DISGLUCOSIS POSPARTO

La DG puede trascender a disglucosis tras el parto. En efecto, llamó la atención la presencia temprana de disglucosis en más de un tercio de las mujeres que iniciaron el seguimiento posparto. Los factores que anticiparon el conjunto de la disglucosis fueron los relacionados con la glucemia, en su totalidad, así como el IMC previo a la gestación. Reseñamos la preponderancia de la GB e IMC iniciales en la gestante, implicadas ambas en el desarrollo de glucemia basal alterada (GBA) tanto aislada como unida a intolerancia a la glucosa. La disglucosis en su mayor grado o diabetes tipo 2 tras el parto vino marcada por la gravedad glucémica de la DG, y de modo prácticamente indistinto por la GB como por la ABC, cuya predictibilidad en conjunto alcanzó el 83,6% de la incidencia.

Sobre la geografía occidental se ha descrito una tasa de diabetes entre 3-38% durante el primer año posparto tras la gestación con DG (143, 292, 293). Un metaanálisis de estudios de cohortes evidenció un riesgo de diabetes tipo 2, tras un periodo de seguimiento variable, que fue 7,5 veces superior en mujeres con DG (294). La incidencia acumulada se ha descrito en un 2,6-70% en un periodo de 6 semanas a 28 años respectivamente, con una tendencia ascendente marcada en los primeros cinco años que alcanza el *plateau* a los diez años posparto (150).

Un grupo de 909 mujeres (35,4%) no acudió a la revisión tras el parto, proporción acorde, e incluso favorable respecto a otros seguimientos bajo la epidemiología de la cuestión (4-66% de casos perdidos en el citado metaanálisis). En el mundo desarrollado se estima que solamente un tercio de las mujeres con DG acuden a revisión posparto (295). Esta premisa no favorece la extrapolación de los datos a la población con DG. En concreto, las mujeres que no asistieron fueron más jóvenes y con menos antecedentes familiares de diabetes, características que, *a priori*, se relacionarían con un menor riesgo de alteración hidrocarbonada. La menor frecuencia de antecedentes familiares en las no seguidas se ha observado en estudios previos (152). En el presente, los antecedentes familiares no se asociaron a mayor riesgo de disglucosis de forma

significativa, como tampoco fue el caso de la edad. No obstante, el ajuste por estas variables no descarta su asociación con los parámetros en estudio. Si delimitamos la comparativa a los parámetros que mostraron la mayor fuerza de asociación, las gestantes no seguidas tuvieron un perfil metabólico basal de mayor riesgo, dadas las mayores glucemia y área glucémica basales y el IMC medio de sobrepeso que presentaron. Tuvieron un mejor control glucémico en sentido opuesto, y similares momentos diagnósticos y frecuencia de DG previa, todo ello comparado con las mujeres que acudieron a la revisión.

*In addendum* al análisis comparativo de las características basales, estimamos la tolerancia hidrocarbonada que se obtendría bajo condiciones hipotéticas que hubiesen reunido las mujeres no seguidas, sin que se modificaran los resultados en un sentido concreto.

En consecuencia, no podemos presuponer un sentido del riesgo de disglucosis en las mujeres no seguidas. En cuanto al desarrollo de diabetes en concreto, y dado el peor perfil glucémico basal de las mujeres perdidas, es posible cierta infraestimación de nuestros datos respecto a la totalidad de las gestantes con DG.

El análisis se ajustó por múltiples factores, entre los cuales cabe reseñar un efecto del antecedente de DG en una gestación previa como predictor de disglucosis en general e intolerancia a la glucosa (ITG); y del diagnóstico precoz de la DG sobre disglucosis y diabetes en consonancia con trabajos previos (32, 296). Otros autores (144-146) encontraron una influencia de la paridad, aunque sólo si fue superior a cuatro según Henry y Beischer; a su vez, ésta puede ser expresión de otros factores como la ganancia ponderal entre gestaciones. Se ha sugerido, sin confirmarse, que la paridad contribuya a la disfunción de la célula beta. Parece ser la recidiva de la DG, y no la paridad en sí, la que marca el riesgo (157). Asimismo hemos mencionado que no encontramos un efecto independiente de la edad (146, 292, 297) o de la historia familiar de diabetes (144, 164). La revisión de Kim (150) no detectó un efecto independiente de la edad, de la historia familiar o la DG previa entre otros.

Cabe destacar la predictibilidad del **peso excesivo** previo a la gestación. Los escritos de O'Sullivan ya pusieron de manifiesto que las mujeres con DG y obesidad desarrollaban diabetes en un 48% de los casos frente a un 28% de las normopeso a lo largo de 16 años tras la gestación (298). Varios estudios han encontrado un efecto del IMC sobre el desarrollo de diabetes tras ajustar por otros factores (62, 145, 147, 157-160, 163-167). Otros estudios no encontraron efecto del IMC al analizar el desarrollo de diabetes (141, 151, 154-156, 168, 169). Los resultados expuestos mostraron un efecto contundente del IMC para la disglucosis en general y para GBA e ITG en particular, pero no para la diabetes. La divergencia puede estribar en características diferentes de la población diana, de marcado IMC si la procedencia fue anglosajona, así como en diferentes periodos de seguimiento, cuestión en la que profundizaremos a continuación.

Por otra parte, la distribución abdominal de la grasa corporal se ha relacionado con el desarrollo de diabetes, de forma independiente a la obesidad, en mujeres con DG previa a corto (299) y a largo plazo (296), aunque otros (300) no han encontrado relación entre el índice cintura-cadera y el desarrollo de disglucosis. El presente análisis no incluyó la medición de la grasa abdominal, parámetro que en la gestante es difícil de precisar por cuestiones prácticas y obvias.

La **ganancia ponderal** no se incluye en la gran mayoría de las indagaciones. La ganancia de peso durante el embarazo (170) y después del mismo hasta el examen posparto (169) se ha relacionado con el desarrollo de diabetes, y no así la GP neta durante la gestación o desde la gestación en el análisis multivariante de otros estudios (154, 156, 162, 163, 165). Acorde con los últimos, no observamos un efecto independiente de la ganancia en nuestro análisis. En general, la relevancia de la GP parece más contundente en el seguimiento a largo plazo y en relación con la GP entre gestaciones y posparto (162). Ello se constató en un estudio previo en que la ganancia ponderal desde el posparto junto al *ídem* perímetro de cintura y el área bajo la curva de glucemia en la gestación anticiparon la diabetes a largo plazo (cuadrado del coeficiente de determinación lineal ( $R^2$ ) 37%), mientras que la GB y la fecha del diagnóstico fueron los predictores más relevantes en el posparto inmediato ( $R^2$  13%) (301).

Recordemos que la ganancia ponderal durante la gestación es el principal predictor de retención de peso posparto (192), y por ende no es desdeñable su posible influencia, directa o indirecta, sobre una disglucosis tardía.

El **grado de intolerancia a la glucosa** durante la gestación se ha postulado como predictor de diabetes posparto (144-148). Su mayor capacidad discriminativa frente a otros factores es consistente en la literatura, si bien de validez variable de acuerdo con diversas formas en que se ha considerado: glucemia del *screening*, puntos concretos de la curva, área bajo la misma, número de puntos, necesidad de tratamiento con insulina, etc. Como marcador de gravedad, el requerimiento de insulina puede ser menos objetivo que la glucemia por ser dependiente del juicio clínico, las preferencias del paciente o del éxito de las intervenciones sobre el estilo de vida, lo cual explicaría la divergencia entre los estudios que lo evalúan. En este amplio abanico prepondera la glucemia basal, que mostró ser un predictor independiente tanto de disglucosis como de diabetes en previos análisis (140, 141, 147, 149-156). Siendo el impacto gradual, cabe destacar la repercusión clínica de glucemias de al menos 99 mg/dl (156). Steinhart *et al.* (158) encontraron un riesgo de diabetes tipo 2 multiplicado por once para una GB superior a 106 mg/dl en mujeres indias Navajo. Este riesgo fue 2,4 veces superior (IC 95% 1,22-4,72) para una GB  $\geq$  105 mg/dl en Schaefer *et al.* (151). El efecto de la GB no se objetivó en un retrospectivo australiano (160) cuyo diagnóstico de DG se basó en criterios propios, ni en un análisis previo de la población aquí evaluada (159), éste último probablemente por la colinealidad entre la GB y el déficit secretor de la célula beta cuya medición fue incluida en el modelo estadístico.

El **área bajo la curva** de la SOG diagnóstica se relacionó con diabetes tipo 2 en dos estudios de los incluidos en la revisión de Kim (147, 158) y no en otros dos (161, 162). Entre estudios más recientes destaca el efecto independiente del ABC (P75) sobre el desarrollo de diabetes en el posparto inmediato de la cohorte alemana citada (151). Un trabajo español, aunque con criterios de DG más laxos, no observó el efecto de una glucemia basal menor a la expuesta, así como un valor predictor del ABC solamente significativo para el desarrollo de diabetes y no de cualquier tipo de disglucosis (157). En

contraposición, Retnakaran et al. evaluaron diferentes grados de tolerancia hidrocarbonada, incluida la DG por criterios NDDG, y relacionaron el ABC con la progresión a disglucosis en el posparto inmediato con independencia del IMC (302).

Menor evidencia existe en cuanto al **control glucémico**, si acaso se ha descrito un mayor valor de A1c en mujeres que desarrollaron diabetes con posterioridad (296, 303). El control glucémico tuvo un impacto adicional e independiente, aunque de cuantía inferior, sobre el riesgo de disglucosis en el análisis expuesto. Un efecto similar se observó en los análisis de Ekelund (141) y Katon (171) y no en el de Albareda (157).

Coustan (163) aludió al índice de masa corporal junto con la glucemia basal y el tiempo transcurrido desde la gestación como principales predictores del desarrollo de diabetes. Un modelo previo aplicado a nuestra población encontró la presencia de obesidad, el número de puntos positivos de la SOG diagnóstica de DG y el cociente péptido C/glucemia como predictores del desarrollo de diabetes en el posparto inmediato (159). Apuntar que, a corto y largo plazo de forma conjunta, los factores más relevantes fueron el peso pregestación, la glucemia basal de la SOG, la necesidad de insulina y la edad gestacional al diagnóstico de la DG en este mismo trabajo. Albareda (157) señaló la escasa afluencia de las mujeres a las revisiones y la influencia cruzada entre las variables como principales obstáculos en la predicción de diabetes. Tras el seguimiento de mujeres con previa DG durante 5 años, destacaron las variables glucémicas de gravedad de la DG así como la fecha diagnóstica y el peso pregestación, en consonancia con los datos reseñados y con otros trabajos de diversa procedencia (62, 166, 167, 304).

Asimismo procedentes de un seguimiento a largo plazo son los resultados de un estudio multicéntrico, prospectivo, llevado a cabo por el grupo de diabetes gestacional francés (DIAGEST); dicho análisis tuvo el planteamiento más parecido al nuestro por evaluar tanto parámetros glucémicos, si bien basales, como ponderales incluyendo la GP. Encontraron un riesgo tres veces superior de disglucosis y de diabetes ligado de forma independiente a una glucemia basal



$\geq 99$  mg/dl. El número de puntos positivos de la curva sólo se relacionó con la diabetes, y no con la disglucosis, mientras que el IMC supuso un riesgo incrementado dos veces para la disglucosis, y no para la diabetes (156).

Resultados glucocéntricos para la diabetes fueron también los de Ekelund *et al.* (141) quienes objetivaron mayor riesgo asignado a GB y A1c y no así al IMC (medido en el tercer trimestre) tras diferentes periodos de seguimiento. En esta población multiétnica de Malmö (Suecia) destacó una incidencia marcada de diabetes tipo 2, del 30% a los 5 años, frente a un 51% global de disglucosis. Otros de procedencia geográfica cercana dilucidaron un efecto sinérgico de la presencia de DG y el sobrepeso sobre la aparición de diabetes a largo plazo (305). Madarász *et al.* (155) sólo encontraron influencia de la glucemia basal, y no de IMC y GP, sobre el desarrollo de diabetes tras cuatro años, si bien este grupo de Hungría tuvo una especial gravedad glucémica inicial.

Es preciso puntualizar que, al igual que ocurría con los resultados perinatales, la comparabilidad entre los trabajos es limitada por las características diferenciales de las poblaciones de referencia y del diagnóstico de DG. Se añaden el periodo variable de seguimiento posparto, diferencias en las mujeres que acuden a revisión y los diferentes criterios utilizados en la definición de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. En el sentido temporal y respecto a los resultados presentes, observamos una infraestimación de la incidencia de disglucosis en los estudios previos a 1997 si los comparamos con los basados en los criterios de la ADA a partir de este año y de la OMS a partir de 1998, los cuales serían más congruentes con nuestros resultados. Una dificultad adicional estriba en la heterogeneidad de los posibles predictores y su ajuste, que por otra parte es exiguo en gran parte de los análisis revisados.

Salvando las posibles limitaciones y pese a las mismas, la influencia de la glucemia basal es constante de forma llamativa. Este hecho recuerda al modelo de desarrollo de diabetes en “dos pasos” (306) en que se advierte una hiperglucemia inicialmente posprandial, reflejo de una resistencia a insulina compensada por una adecuada secreción salvo en las sobrecargas prandiales; se sobreañade una basal cuando, con posterioridad, se altera la regulación de la

producción hepática de glucosa. Este modelo refleja el deterioro progresivo de la célula beta pancreática y, por tanto, la hiperglucemia basal en la gestación representaría un grado más avanzando de intolerancia a la glucosa respecto a la hiperglucemia posprandial. En consonancia, se observa una mayor incidencia de diabetes posparto en estudios que utilizan mayores glucemias basales en la definición de DG (155).

Un punto de vista alternativo abordaría el riesgo de disglucosis desde la situación tras el parto. El grupo de Buchanan (147) comparó la predictibilidad de más de treinta parámetros y halló la gravedad glucémica posparto como principal predictor de diabetes. Nuestro análisis cuestionó si la gravedad glucémica y ponderal ya en la gestante anticipaba el riesgo de disglucosis de forma válida. Aun teniendo en cuenta la problemática comentada en cuanto a la extrapolación de los resultados, básicamente debido a que no todas las mujeres son seguidas, los datos expuestos avalan el consejo acerca de la importancia de un seguimiento tras el parto dirigido, con especial insistencia, a las gestantes que muestren un riesgo contundente inicial, de acuerdo con la elevada predictibilidad en base a los parámetros definidos.

El beneficio de la intervención sobre el riesgo de diabetes en mujeres con DG no se ha comprobado hasta la fecha. No obstante, datos indirectos lo apuntan, pues en torno al 15% de las participantes en los estudios *Diabetes Prevention Program* (DPP) (307) y *Finnish Diabetes Prevention Study* (5) tuvieron DG previa. Éstos mostraron una reducción del 58% en la incidencia de diabetes por medio de cambios en el estilo de vida. Es probable que el coste-efectividad de la prevención sea notable en mujeres de alto riesgo inicial, tal como se ha demostrado en el grupo global que participó en el DPP (308).

Sugerimos pues una influencia marcada del peso pregestación, más que de la ganancia ponderal, sobre el desarrollo de disglucosis tras el parto, más bien en términos de intolerancia hidrocarbonada, siendo tal vez precursor de diabetes a medio plazo tal como muestran otros trabajos al respecto. En último término es la gravedad de la DG, expresada como GB y ABC, la forma de predecir diabetes en el posparto temprano con mayor validez. Si observamos el

riesgo atribuible (75,2% para  $GB \geq 105$  mg/dl) podemos decir que, en definitiva, es la glucemia basal elevada lo que indica, con mayor fuerza, que la alteración glucídica va a permanecer tras la gestación.

### 5.4.3. SOBREPESO, OBESIDAD Y CINTURA POSPARTO

Sin duda era previsible que el IMC previo a la gestación explicara el mayor porcentaje de **sobrepeso y obesidad posparto**. Se añadió un efecto destacado de la ganancia ponderal: en torno al 66,2% de las mujeres que sobrepasaron los intervalos recomendados tuvieron un sobrepeso posparto que puede justificarse por dicha ganancia de peso. Confirmamos, pues, que la ganancia excesiva tiene un efecto independiente al del IMC, lo cual era cuestionable *a priori* por ser las mujeres con sobrepeso y obesidad las que con mayor frecuencia excedieron las recomendaciones de ganancia.

El peso excesivo es un factor reconocido de riesgo de DG. Es lógico encontrar mayor proporción de obesas entre las mujeres con DG. Una realidad añadida es la mayor gravedad glucídica de las obesas. Un grupo encontró la intolerancia a la glucosa de la gestante, en diversos grados, como predictora de obesidad posparto (140). En paralelo, las mujeres con obesidad que evaluamos presentaron glucemias basales más elevadas que las normopeso. Sin embargo, no evidenciamos un efecto independiente de los parámetros glucémicos en el análisis expuesto que incluyó la ganancia ponderal.

No olvidemos que la cartografía de las obesas seguidas tanto en el *Nurse Health Study* como en el estudio Framingham se caracterizó por una incidencia de cardiopatía isquémica y mortalidad de causa cardiovascular en global mayor a la esperada y pese a la juventud de estas mujeres en edad fértil.

Cuando examinamos la forma de la obesidad, la **cintura** siguió la línea de la primera; evaluada tras la gestación, fue correlato del IMC pregestacional, el cual explicó la práctica totalidad de su varianza. Se dio un cierto efecto independiente de la ganancia ponderal y del control glucémico. Resulta que el control inadecuado de la diabetes facilita la distribución central del tejido adiposo si bien, en mayor medida, viene condicionada por la obesidad (309).

Se mantuvo el modelo lineal en el presente análisis al ser el posparto una situación en que un punto de corte óptimo no ha sido validado, a lo que se

añaden los diferentes criterios existentes en población general. La estimación del compartimento graso visceral es de difícil valoración basada en la cintura del posparto inmediato por razones obvias. Por este motivo nos inclinamos hacia los criterios ATP-III para definir el síndrome metabólico, que comentaremos a continuación, menos dependientes de la cintura que los criterios de la *International Diabetes Federation* (IDF) entre otros.

#### 5.4.4. OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR (LÍPIDOS, HIPERTENSIÓN ARTERIAL) Y SÍNDROME METABÓLICO POSPARTO

Análisis previos de las gestantes seguidas mostraron una asociación de la alteración hidrocarbonada posparto con otros factores de riesgo cardiovascular. En concreto, la GBA se asoció a la presencia de dos o más factores de riesgo clásicos y la conjunción de GBA e ITG se asoció a mayor obesidad y lipidemia (301). El planteamiento presente sostiene que la desregulación glucémica y ponderal en la gestante puedan identificar, de forma precoz, a las mujeres que reunirán criterios de síndrome metabólico tras el embarazo.

Si disgregamos otros componentes del SM, en cuanto a los **lípidos**, las variables evaluadas no configuraron modelos predictores que durante la gestación nos permitan evaluar los niveles lipídicos posparto de forma fidedigna, ni aun estableciendo modelos lineales que proporcionaran una mayor sensibilidad respecto a los binarios. De estos análisis se excluyeron las hiperlipemias de origen familiar. Se ajustó por edad y tabaquismo. A diferencia con el grupo global, acerca de las mujeres que acudieron a la revisión posparto dispusimos de información sobre el hábito tabáquico en prácticamente la totalidad, lo cual nos permite afirmar, aparte del objeto del estudio, que el tabaquismo tuvo un efecto sobre la totalidad de las fracciones lipídicas. De modo adicional en un subgrupo se llevó a cabo un ajuste posterior que consideró el uso de anticoncepción hormonal, sin objetivarse diferencias con el análisis inicial.

Cabe destacar el efecto relativamente mayor de las variables ponderales, y preponderante del IMC, sobre el descenso del HDL colesterol. En concreto, el IMC previo a la gestación explicó el 5% de la variabilidad de este parámetro. Sin embargo, sobre la trigliceridemia observamos un efecto más o menos equiparable de las variables glucémicas (GB y ABC) y el IMC, esperado si consideramos que los triglicéridos constituyen el patrón lipídico reflejo de una resistencia a insulina inicial, derivada de ambos condicionantes.

Más allá de las concentraciones macroscópicas, el alcance biomolecular de diabetes y obesidad se plasma, de forma ilustrativa, en la alteración del perfil lipídico en las membranas del hematíe y en la célula del músculo esquelético. El grupo de Min (310) analizó los fosfoglicéridos de membrana y objetivó una disminución de ácido araquidónico y docosahexanoico en la DG frente a control. Cuando consideraron las DG con sobrepeso u obesidad, dicha depleción se acentuó de forma marcada frente a DG delgadas, como reflejo de una mayor insulinoresistencia. Dichas alteraciones cualitativas de la membrana no tuvieron un correlato cuantitativo en plasma.

La epidemiología de la cuestión no clarifica si la dislipemia se liga específicamente a la DG previa. Frente a un grupo control, Kjos *et al.* (311) no observaron diferencias en los niveles lipídicos de las DG en las 6-12 primeras semanas posparto, con la salvedad de mayor trigliceridemia y menor HDL-colesterol en aquellas que a la vez presentaron ITG o DM. Este patrón sí se obtuvo en el global con DG previa una vez transcurridos 3-11 meses tras el parto. Los niveles de colesterol total y LDL no fueron diferentes a los del grupo control ni variaron durante los tres años que abarcó el seguimiento, como tampoco se dieron diferencias entre las fracciones lipídicas de DG previa y control en otras series (312, 313), mientras que resultados contrarios (140, 314, 315) han asociado la DG previa a mayor dislipemia, en concreto a mayor hipertrigliceridemia, descenso de HDL y riesgo cardiovascular (314).

Kousta y colaboradores (142) apuntaron diferencias lipídicas posparto entre DG previa y control que desaparecieron tras ajustar por IMC y cintura-cadera. Consistente con nuestro estudio, Bo *et al.* (140) constataron una mayor hipertrigliceridemia y menor HDL colesterol ligados ambos a la glucemia basal y tras ajustar por IMC entre otros. Cabe inferir por tanto una dislipemia, más que generalizada al antecedente de DG, circunscrita a las aquéllas que tuvieron mayor gravedad metabólica reflejada en su glucemia basal o índice de masa corporal.

Similares deducciones podemos expresar para el riesgo de **hipertensión arterial** posparto. De acuerdo con nuestro análisis, la hipertensión fue precedida

por una glucemia basal y/o un IMC pregestacional elevado como factores de riesgo independientes, siendo en este caso superior la influencia del IMC. Contribuyeron, entre las covariables de ajuste, la edad materna y la hipertensión previa a la gestación. El modelo así configurado explicó en torno a un 70,3% de los casos. De nuevo el análisis fue consistente con el de Bo (140) que asoció la hipertensión posparto a la glucemia basal tras ajustar por IMC. El IMC ejerció un marcado efecto en la cohorte finlandesa, con y sin DG, evaluada por Pirkola *et al.* (305). En dicho estudio desconocemos qué factores de la DG aseveraron el riesgo, que no obstante creció de forma exponencial en mujeres con sobrepeso cuando reunieron la condición de DG previa.

Sabemos que la hipertensión arterial esencial es un estado de insulinoresistencia. La hipertensión gestacional ha sido incluso definida como “una forma de latente de hipertensión esencial asociada a la insulinoresistencia” (316). La DG, asociada a resistencia a insulina que, en cierta medida, persiste tras el parto, se postuló hace años como predisponente, posible y directo, de HTA crónica. Los datos expuestos apoyan dicho sentido de la asociación. Si se nos permite aludir al sentido contrario de la misma, no fue sugerido cuando, al evaluar disglucosis, no encontramos una asociación de la hipertensión arterial previa con ninguna de sus variantes.

Es necesario definir el riesgo cardiovascular de las mujeres con DG. Si el diagnóstico de DG constituye un alto riesgo es una cuestión que no ha sido clarificada, salvo para aquellas que desarrollan diabetes. De forma precoz, la desregulación metabólica en el adulto se caracteriza por una adiposidad en exceso y central, una función alterada de la insulina y una inflamación subyacente de bajo grado. La resistencia a insulina es de génesis compleja y parece condicionar la aparición posterior de hiperglucemia, hiperlipemia y enfermedad coronaria, también en mujeres con DG (175). Sin embargo, la resistencia a insulina no es mensurable con facilidad. De hecho, su determinación ideal se llevaría a cabo a nivel tisular. Como hemos mencionado, tampoco el clamp euglucémico hiperinsulinémico, técnica considerada el *gold estándar*, es practicable a gran escala. Estimadores de mayor disponibilidad como la insulinemia basal detectan resistencia a la insulina con especificidad,



pero su sensibilidad es escasa. Como reflejo de la resistencia a insulina, el **síndrome metabólico** es una constelación de factores que nos permite discernir el riesgo cardiovascular de forma adicional, y aun en ausencia de diabetes, en mujeres con el antecedente de diabetes gestacional.

En 1984, O'Sullivan encontró un mayor riesgo de hiperlipemia, hipertensión arterial, anomalías electrocardiográficas y mortalidad entre las mujeres con DG previa (317). De hecho, el posparto de la DG ofrece una oportunidad para estudiar la secuencia fisiopatológica del SM de forma precoz. Así, Davis *et al.* (175) evidenciaron una resistencia a insulina exacerbada como factor clave, y Bo *et al.* (140) observaron ese acúmulo paralelo de tejido adiposo central como fenómeno primero e *in crescendo* con el grado de intolerancia a la glucosa.

Catalano *et al.* (318) demostraron que los mismos rasgos son adquiridos *in utero* por los fetos de madres obesas. Se sugiere que DG y obesidad induzcan una modificación del “eje adipoinsular fetal” crucial en la predisposición a la enfermedad metabólica en la infancia y madurez (319). Por ende, el cuidado de la hiperglucemia y peso maternos podría mejorar la salud de la descendencia a medio y largo plazo.

El IMC previo a la gestación y la glucemia basal de la curva mostraron la mayor predictibilidad de síndrome metabólico posparto en los datos expuestos. El modelo estadístico alcanzó a predecir un porcentaje aproximado del 87,3% de los casos. Entre las covariables de ajuste se observó un efecto de la hipertensión arterial previa al embarazo y del tabaquismo. Al contemplar el efecto relativo de los parámetros en estudio, destacó el efecto del sobrepeso y de la obesidad. Entre las mujeres obesas, en torno al 96,3% de los casos que desarrollaron SM se atribuyó precisamente a la obesidad previa a la gestación.

Con anterioridad nos hemos referido a la limitación que suponen las pérdidas del seguimiento en las diversas consideraciones tras el parto. Para el estudio de SM, la posible repercusión de las pérdidas se daría en cuanto a la infraestimación de los riesgos evaluados. Es posible que el riesgo en el conjunto

global sea mayor, dado que las mujeres no seguidas fueron tuvieron mayores GB, IMC y prevalencia de HTA pregestacional. No contamos con información acerca del estilo de vida que las mujeres siguieran o adoptaran tras el parto y que pudiese influir sobre el desarrollo de SM. Desde otro prisma, las diferentes definiciones de síndrome metabólico y tiempos de seguimiento limitan la comparabilidad entre los estudios.

Si mencionamos factores adicionales sugeridos en la literatura, los principales estudios longitudinales consideraron la edad como covariable sin aludir a un efecto independiente de la misma; no encontraron un efecto de la paridad (172) o de la hipertensión arterial gestacional (140). La prevalencia de SM podría variar en función de la etnia, aunque el origen étnico fue prácticamente homogéneo en nuestra cohorte. El estudio considerado de referencia, llevado a cabo en un grupo multiétnico, no apreció diferencias en este sentido (172) (Lauenborg *et al.*). En cuanto a otros condicionantes de SM, podemos aludir al síndrome de ovario poliquístico (SOP) por su frecuencia en mujeres jóvenes, cuyo efecto sin embargo parece derivar de la obesidad concomitante (320).

La incidencia de SM de un 12% en el periodo correspondiente a la primera revisión posparto congruente con la documentado en un estudio (CARDIA) multicéntrico que evaluó el riesgo de arteriopatía coronaria en jóvenes de 18 a 30 años y que incluyó 84 mujeres con DG previa, evaluadas a los 0-7 años posparto. Se documentó una tasa de incidencia de 22,1/ 1000 personas-año en DG frente a 10,8/ 1000 personas-año en no DG (321).

Existen escasas aportaciones sobre la epidemiología y el riesgo de SM en mujeres con DG en la literatura. Dos grupos coincidieron en aseverar un riesgo de SM triplicado en mujeres con DG (172, 173). Las diferentes definiciones de SM no marcaron diferencias en los riesgos relativos de Verma *et al.* (174). Sin embargo prevalencia fue del 38,8% según los criterios OMS (1999) y del 43,5% por ATP III en la cohorte danesa de Lauenborg (172) seguida durante 9,8 años. Ello pudo ligarse a una menor intolerancia a la glucosa y mayor IMC de estas mujeres. La prevalencia de SM en los tres años y medio posparto fue superior

por criterios IDF (26,2%) que por los *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP) III (14,9%) en mujeres con DG procedentes de Turquía (322). De modo similar, un análisis previo en nuestra cohorte mostró una prevalencia mayor de SM medido por criterios IDF que por ATP III, debido a una mayor contribución de la cintura en el primer caso (323).

El síndrome metabólico o síndrome “X” en mujeres jóvenes se ha asociado a la DG previa y a la obesidad de forma independiente (140, 172-174). La presencia conjunta de ambos factores multiplicó el riesgo de 2-4 veces a 7-26 veces comparado con el de un grupo control (140, 172, 174). Por el contrario, otros autores (324) no encontraron una mayor incidencia de síndrome metabólico en mujeres con DG previa. El grupo de Vohr, que ha indagado de forma profunda en el SM y su relación con la DG, revisó la literatura y destacó el riesgo de SM ligado tanto a la DG como a la obesidad, y tanto para las madres como para los hijos (173). Respondiendo a la secuencia temporal del riesgo, hicieron un seguimiento continuado anual-bianual tras el parto y objetivaron una incidencia de SM en torno a tres veces superior a la del grupo control que se mantenía en las sucesivas visitas. Aparte del efecto independiente, y al menos aditivo, de DG y obesidad, cabe destacar el efecto precoz de su presencia y conjunción (173).

En las mujeres con DG evaluadas se dio la mayor predictibilidad de la glucemia basal y del IMC previo al embarazo, de forma consistente con el análisis de Bo (140) en que ambos factores identificaron SM y alto riesgo cardiometabólico en jóvenes con DG. Akinci *et al.* (322) sólo obtuvieron un efecto independiente de la glucemia basal ( $> 100$  mg/dl) y no del IMC posparto ni de la ganancia de peso durante el seguimiento; el planteamiento del citado estudio fue diferente, ya que no se evaluaron estos parámetros en el grupo con DG, sino frente a controles normopeso y sin DG. Las series prospectivas de Verma y Lauenborg (172, 174) incidieron sobre el efecto de la obesidad materna tras la DG comparada tanto con controles como con DG previa de peso normal. En paralelo, nuestros resultados se inclinaron hacia un impacto preponderante de la obesidad materna aun considerando la gravedad de la hiperglucemia de forma adicional. En cuanto a la evolución metabólica durante el embarazo,

ninguno de los citados consideró el control glucémico y solamente el grupo de Verma ajustó por ganancia ponderal.

La perpetuidad del SM en la descendencia parece ser un *continuum* del riesgo materno; cabe mencionar su relación con la DG, el grado de hiperglucemia en el tercer trimestre y la obesidad de la madre entre otros de acuerdo con la revisión de Vohr (173).

La existencia de síndrome metabólico implica un alto riesgo cardiovascular aun en ausencia de diabetes que es un diagnóstico, por otra parte, equiparable al de afectación vascular en sí. En consonancia y desde el trasfondo fisiopatológico, autores como Morimitsu, Ferraz y Di Cianni (325-327) enfatizaron en la correlación de diversos marcadores de inflamación y disfunción fibrinolítica en mujeres con SM, *v.gr.* elevación de la proteína C reactiva (PCR) (326, 327), del péptido activador del inhibidor del plasminógeno (PAI) 1 (325) y del fibrinógeno (327). Asimismo, el síndrome metabólico indica riesgo de diabetes a corto plazo; a la inversa, disglucosis y diabetes no implican SM de forma necesaria según su definición, máxime en mujeres con el antecedente de DG, y en consonancia con los factores predictores obtenidos.

A modo de síntesis, en el posparto de mujeres con DG se observa un metabolismo hidrocarbonado alterado y una conjunción de factores de riesgo cardiometabólico cuya mayor predisposición viene dada por la gravedad glucémica y ponderal cuando se inició su seguimiento gestacional. Como disyunción teórica podríamos decir que la DM2 posparto fuese expresión de la gravedad de la hiperglucemia durante la gestación, y el IMC pudiera influir de forma subrogada a largo plazo. Sin embargo, la obesidad sería el factor central que predispusiera al desarrollo de síndrome metabólico o conjunto de factores cuyo efecto multiplicativo concede una marcada vulnerabilidad cardiovascular. Reseñar, como corolario, que el consejo y educación preventivos tanto de diabetes como de síndrome metabólico pueden iniciarse de forma precoz en la gestante de riesgo.

## 6. VALIDEZ, APLICABILIDAD Y PROYECCIÓN DE LOS RESULTADOS

Los datos fueron evaluados de forma retrospectiva, si bien la recogida de los mismos tuvo lugar de forma homogénea a través de un formato prediseñado. La amplitud de la cohorte constituida por mujeres con diabetes gestacional (DG), así como la posibilidad de ajuste por diversos factores son fortalezas adicionales del análisis facilitadas en gran medida por el seguimiento conjunto de las gestantes por obstetra y diabetólogo que se lleva a cabo en la Unidad de Diabetes y Embarazo del Hospital La Paz desde el año 1985.

Con referencia a la valoración posparto, las pérdidas en el seguimiento pueden sesgar los resultados. El análisis de estas pérdidas y la comparativa de las características entre pacientes seguidas y no seguidas trató de minimizar o detectar el posible error, si bien asumimos que las pérdidas son ineludibles y constantes en los estudios de este tipo. La inferencia de los resultados posparto al común de las mujeres con DG puede no ser precisa por este motivo.

Detectados los cofactores relevantes, tratamos de cuantificar la desviación relativa del riesgo de modo asequible a la interpretación en la clínica. Para ello consideramos ciertos puntos de corte. Apuntar que, precisamente, la glucemia basal de riesgo en la gestante es objeto de debate en nuestros días. De ahí que mantuviéramos el punto de corte de la glucemia basal (GB) dado por los criterios de DG del *National Diabetes Data Group* (NDDG), vigentes en nuestro país, dado que la aplicación de otros criterios no ha mostrado, de momento, un mayor beneficio en cuanto a la predictibilidad de las complicaciones (31). Más clara es la definición de la situación basal ponderal, establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en categorías de sobrepeso y obesidad, cuya aplicación es más o menos homogénea, al menos durante la última década.

Sin embargo, la escasez de datos dificulta la obtención de un punto de corte para la hemoglobina glicada A1c (A1c). Comprobada la asociación gradual con algunos resultados y de modo similar a la glucemia, es probable que este punto óptimo sea inexistente. La elección del percentil 75 fue arbitraria por este

motivo, si bien mostró una predictibilidad notable del peso elevado para la edad gestacional (PEEG) y de morbilidad global neonatal. No obstante, la aplicabilidad de este punto en poblaciones de distinta procedencia no sería posible sin una validación previa, si bien facilitada por la estandarización de la determinación, de acuerdo con el estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), en la mayoría de los laboratorios internacionales de referencia. Desde el punto de vista de la comparabilidad externa, la universalidad de la glicada supone, por tanto, una ventaja frente a otros parámetros que valorasen el sobrecrecimiento fetal y otras complicaciones de la DG.

Otro aspecto no común, comentado con anterioridad, es la consideración de la ganancia ponderal (GP) por intervalos de índice de masa corporal (IMC). Reseñar que los intervalos dados por el *Institute of Medicine* (IOM) son susceptibles de modificación, al menos hasta consolidar su validez. Tomados como referencia, objetivamos una influencia relevante de la ganancia así medida. Surge así la hipótesis de la reversibilidad de algunos resultados en relación con la optimización de la ganancia ponderal. En la actualidad carecemos de evidencia en este sentido.

Si los resultados expuestos son generalizables a mujeres con diabetes gestacional de nuestra geografía, o cuanto menos a la población diana, una aplicación del estudio es la información más precisa sobre el riesgo que se puede anticipar a las gestantes según la predictibilidad de los modelos diseñados.

La labor investigadora ha arrojado claridad acerca de la ventaja de tratar la hiperglucemia y, sin embargo sólo se vislumbra el efecto de tratar la componenda ponderal, en *pro*, por otra parte, de objetivos previos y durante el embarazo que aún están por corroborar. Así pues, de la mano de la diabetes encontramos un amplio horizonte en el peso materno. En efecto, el beneficio de tratar la diabetes pudiera derivarse, de algún modo, del cambio ponderal tras instaurarse una dieta adecuada. Tal idea se intuye cuando observamos, en mujeres que desarrollan DG y son tratadas, resultados que incluso mejoran los de mujeres sin diabetes.

En perspectiva, indudable interés tiene el tratamiento del desorden metabólico materno, en sus diversos ángulos, sobre la evolución de la gestación, de la madre y, en sintonía con la hipótesis de sobrenutrición fetal, sobre la evolución metabólica de la descendencia.

La direccionalidad de la investigación estaría en conexión con esta potencial reversibilidad del riesgo. A día de hoy, consejos de expertos de diversas sociedades (59, 114, 208, 328) recomiendan que las mujeres con sobrepeso se integren en un programa educativo para conseguir el normopeso previo al embarazo de forma óptima, así como una ganancia adecuada en el embarazo. Aquellas que no hayan tenido la oportunidad previa deben conocer el riesgo que supone la obesidad orientado a su siguiente gestación. La consciencia de la relevancia y la pauta re-educativa adecuada es probable que sean esenciales para mejorar el perfil metabólico de la gestante y el neonato (43).

El programa dietético y conductual idóneo aún carece de concreción, y sería necesario indagar en este sentido. Asimismo son deseables intervenciones dirigidas al control metabólico pre, gestacional y posparto que esperamos muestren, en estudios con este fin, si es posible revertir los riesgos reseñados para los parámetros modificables objeto de esta tesis.

Así como el efecto de la hiperglucemia y el peso excesivos parece claro en las madres, su extensión a la descendencia a largo plazo estaría por dilucidar. Tal vez programas preventivos en las madres colaboren en la prevención de la obesidad y la diabetes transgeneracional. Desde la perspectiva de lo conocido, el peso y la adiposidad fetal elevados tras la exposición a diabetes y/u obesidad son patentes al nacer (217). A ello se superpone la alerta del *Fifth Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus* (114) acerca del riesgo de disglucosis, obesidad y cardiovascular en la descendencia gestada en ambiente de diabetes. Una posible vía parece residir en cambios epigenéticos derivados de ese ambiente intrauterino (329-331).

A modo de resumen de lo conocido sobre el riesgo transgeneracional, en modelos animales el hiperinsulinismo perinatal configura las conexiones hipotalámicas y el núcleo ventromedial en *pro* de la obesidad . Por el momento desconocemos la repercusión y mecanismo de cada parámetro materno sobre el desarrollo de diabetes y síndrome metabólico en la población infantil. Sabemos que los hijos de mujeres indias Pima, ámbito con una alta incidencia de diabetes tipo 2 (DM2) y DG, fueron PEEG al nacimiento y más obesos que los hijos de mujeres sin diabetes a los 5 años de edad. En este sentido, la influencia del ambiente intrauterino se ha postulado incluso superior a la predisposición genética como factor de riesgo de DM2 precoz (51). El estudio *Diabetes in Pregnancy* realizado en Chicago agrupó casos de diabetes pregestacional tipo 1 y DG cuya descendencia, a los 12 años, presentó mayores tasas de intolerancia a la glucosa que un grupo control. De forma paralela, el seguimiento prolongado de la cohorte Pima objetivó tasas más elevadas de DM2 en los descendientes de mujeres con DM2 o DG. En ellos, la diabetes materna fue el principal factor de riesgo de desarrollo de diabetes. Comparativas entre hermanos han descartado que el componente de riesgo sea completamente explicado por la transmisión genética (177).

En una población multiétnica, el estudio SEARCH puso de relieve la doble trascendencia del ambiente intrauterino en la mujer con diabetes y obesidad. La exposición combinada supuso el 47% del riesgo de diabetes tipo 2 en estos jóvenes. El efecto de los diferentes tipos de diabetes parece ser similar (177).

El seguimiento prospectivo de 2356 madres y su descendencia durante 16 años en el *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC) (332) halló un incremento del sobrepeso y obesidad, tanto general como centrípeta, asociado a la DG, al IMC pregestacional y a la ganancia ponderal que excediera las recomendaciones IOM. Otro estudio en niños de 6-13 años y diversas etnias (n=461) encontró un efecto de la DG (n=82) sobre el IMC, cintura, grasa subcutánea abdominal y el pliegue subescapular tras ajustar por edad, sexo, etnia y grado de desarrollo puberal. El ajuste por obesidad materna atenuó pero no eliminó el efecto de la DG (333).



Desde otro punto de vista, el diagnóstico de DG podría conllevar mayor consciencia y mejores hábitos en la gestante. Sin embargo no está claro el efecto ponderado de DG, obesidad materna y evolución de ambos sobre el desarrollo de DM y riesgo cardiometabólico precoz, así como su temporalidad, en la descendencia. El *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS) (48) obtuvo una reducción considerable de la macrosomía, derivada del tratamiento de la DG; no obstante, ello no se ha seguido de un impacto en el IMC de los niños de 4-5 años según los resultados más recientes. Una hipótesis al respecto es que la programación adversa ligada al IMC materno se inicie anterior a la semana 28 de gestación y se manifieste asimismo en el neonato e infante, cuanto menos en la adiposidad del mismo, de forma más precoz, mientras que el efecto deletéreo de la DG tal vez sea más sutil, quizá sobre función y distribución del adipocito y/o la función de la célula  $\beta$ , y manifiesto a más largo plazo como se ha visto en niños de mayor edad que los del estudio ACHOIS. En definitiva, la posible perpetuidad del riesgo en el niño es una cuestión inquietante.

## 7. CONCLUSIONES

1. El desarrollo de hipertensión gestacional y/o preclampsia, en cuanto al resultado obstétrico, se relaciona de forma independiente con el índice de masa corporal (IMC) pregestacional, así como con la ganancia ponderal (GP) y el control glucémico (A1c) durante la gestación. A su vez la frecuencia de primera cesárea se ve más influida por parámetros ponderales que glucémicos.
2. Respecto a la morbilidad neonatal, el índice ponderal fetal aumenta de forma continua e independiente en relación con la glucemia basal (GB) de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) diagnóstica de diabetes gestacional, IMC pregestacional y ganancia ponderal materna.
3. En el peso neonatal elevado para la edad gestacional y en la morbilidad neonatal global influyen, de manera independiente, la GB, el control glucémico y la ganancia ponderal gestacional.
4. Los diferentes parámetros relativos a la glucemia y al peso maternos no se relacionan de forma significativa con la aparición de malformaciones congénitas, dada la limitada potencia estadística del estudio para tal fin.
5. Con referencia al metabolismo materno del posparto, la GB y el IMC pregestacional se asocian de forma lineal e independiente con la resistencia insulínica materna; al tiempo que la secreción de insulina, dependiendo de la metodología empleada, se relaciona con el área glucémica bajo la SOG (índice insulinogénico) o con el IMC pregestacional (índice HOMA-B), siendo no obstante ambos parámetros escasamente predictores de disfunción de la célula beta.
6. A la vez que parámetros glucémicos y ponderales maternos influyen en mayor o menor grado en la presencia de glucemia basal alterada y/o intolerancia glucídica tras el parto, es el nivel glucémico diagnóstico de DG el factor predictor fundamental en cuanto al desarrollo de diabetes *mellitus* posparto.

**7.** Los valores posparto de los diferentes factores de riesgo cardiovascular (IMC, cintura, perfil lipídico, hipertensión arterial) se ven condicionados, en mayor o menor grado, por los parámetros glucémicos y ponderales maternos, resultando más llamativa la influencia del IMC previo a la gestación. A su vez, el riesgo de desarrollar síndrome metabólico viene determinado por el valor de la GB y el IMC pregestacional.

En resumen, los parámetros ponderales de la madre, IMC y GP, parecen ejercer una mayor influencia relativa sobre las complicaciones obstétricas (trastorno hipertensivo y cesárea) y sobre el desarrollo de síndrome metabólico posparto. Ambos parámetros, glucémicos y ponderales, parecen influir sobre el crecimiento y morbilidad neonatal, y asimismo sobre la disglucosis materna tras el parto.

## REFERENCIAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93. Epub 2011/10/12.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14. Epub 2009/11/10.
3. World Health Organization. Global Database on Body Mass Index [Internet]. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2009 [updated 2011 Dec 17; cited 2011 Dec 17]; Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
4. Aranceta J, Perez Rodrigo C, Serra Majem L, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, et al. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000 [Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study]. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(16):608-12. Spanish.
5. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1343-50. Epub 2001/05/03.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403. Epub 2002/02/08.
7. DeFronzo RA, Sherwin RS, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes*. 1987;36(12):1379-85. Epub 1987/12/01.

8. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-87. Epub 1988/06/01.
9. DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*. 1989;38(4):387-95. Epub 1989/04/01.
10. Hansen BC, Bodkin NL. Heterogeneity of insulin responses: phases leading to type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in the rhesus monkey. *Diabetologia*. 1986;29(10):713-9. Epub 1986/10/01.
11. Sicree RA, Zimmet PZ, King HO, Coventry JS. Plasma insulin response among Nauruans. Prediction of deterioration in glucose tolerance over 6 yr. *Diabetes*. 1987;36(2):179-86. Epub 1987/02/01.
12. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1988-92. Epub 1993/12/30.
13. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes*. 1999;48(11):2197-203. Epub 1999/10/27.
14. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes*. 2000;49(12):2094-101. Epub 2000/12/16.
15. Weyer C, Tataranni PA, Pratley RE. Insulin action and insulinemia are closely related to the fasting complement C3, but not acylation stimulating protein concentration. *Diabetes Care*. 2000;23(6):779-85. Epub 2000/06/07.

16. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes*. 2000;49(6):975-80. Epub 2000/06/24.
17. Kahn SE, Montgomery B, Howell W, Ligueros-Saylan M, Hsu CH, Devineni D, et al. Importance of early phase insulin secretion to intravenous glucose tolerance in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5824-9. Epub 2001/12/12.
18. Vague P, Moulin JP. The defective glucose sensitivity of the B cell in non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia. *Metabolism*. 1982;31(2):139-42. Epub 1982/02/01.
19. Savage PJ, Bennion LJ, Bennett PH. Normalization of insulin and glucagon secretion in ketosis-resistant diabetes mellitus with prolonged diet therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(6):830-3. Epub 1979/12/01.
20. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus - a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*. 1996;334(12):777-83. Epub 1996/03/21.
21. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13(6):610-30. Epub 1990/06/01.
22. Prentki M, Corkey BE. Are the beta-cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes*. 1996;45(3):273-83. Epub 1996/03/01.
23. Groop LC, Bonadonna RC, DelPrato S, Ratheiser K, Zyck K, Ferrannini E, et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest*. 1989;84(1):205-13. Epub 1989/07/01.

24. Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, DeFronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):96-107. Epub 1991/01/01.
25. Baumann CA, Ribon V, Kanzaki M, Thurmond DC, Mora S, Shigematsu S, et al. CAP defines a second signalling pathway required for insulin-stimulated glucose transport. *Nature.* 2000;407(6801):202-7. Epub 2000/09/23.
26. Chiang SH, Baumann CA, Kanzaki M, Thurmond DC, Watson RT, Neudauer CL, et al. Insulin-stimulated GLUT4 translocation requires the CAP-dependent activation of TC10. *Nature.* 2001;410(6831):944-8. Epub 2001/04/20.
27. Ljung T, Holm G, Friberg P, Andersson B, Bengtsson BA, Svensson J, et al. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system in relation to waist/hip circumference ratio in men. *Obes Res.* 2000;8(7):487-95. Epub 2000/11/09.
28. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation.* 2002;106(21):2659-65. Epub 2002/11/20.
29. Marniemi J, Kronholm E, Aunola S, Toikka T, Mattlar CE, Koskenvuo M, et al. Visceral fat and psychosocial stress in identical twins discordant for obesity. *J Intern Med.* 2002;251(1):35-43. Epub 2002/02/20.
30. DeFronzo R, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P. *International Textbook of Diabetes Mellitus.* 3rd ed. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.; 2004. 1913 p.
31. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia.* 2005;48(9):1736-42.

32. Pallardo LF, Grande C. Diabetes gestacional. *Endocrinología*. 1992;39: 89-101. Spanish.
33. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes mellitus y embarazo. Guía asistencial. 3ª ed. Madrid: Lilly; 2005. 52 p. Spanish.
34. Pedersen J. Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants [PhD tesis]. [Copenhaguen (Denmark)]: Danish Science Press: 1952. 230 p.
35. Desforges M, Sibley CP. Placental nutrient supply and fetal growth. *Int J Dev Biol*. 2010;54(2-3):377-90. Epub 2009/10/31.
36. Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes*. 2011;2(11):196-203. Epub 2011/11/17.
37. Galtier F, Raingeard I, Renard E, Boulot P, Bringer J. Optimizing the outcome of pregnancy in obese women: from pregestational to long-term management. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):19-25. Epub 2008702/01.
38. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):479-87. Epub 2011/02/04.
39. Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL, Jr., Dyer AR, McDade TW, McIntyre HD, et al. Inflammatory Mediators and Glucose in Pregnancy: Results from a Subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5427-34. Epub 2010/09/15.
40. Cousins L. Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985. *Obstet Gynecol Surv*. 1987;42(3):140-9.
41. Beucher G, Viaris de Lesegno B, Dreyfus M. Maternal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2010;36(6 Pt 2):522-37. Epub 2010/12/18.



42. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab.* 2010;36(6 Pt 2):617-27. Epub 2010/12/18.
43. Dennedy MC, Dunne F. The maternal and fetal impacts of obesity and gestational diabetes on pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(4):573-89. Epub 2010/09/14.
44. Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F, et al. ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care.* 2010;33(3):577-9. Epub 2010/01/12.
45. Adams KM, Li H, Nelson RL, Ogburn PL, Jr., Danilenko-Dixon DR. Sequelae of unrecognized gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(6):1321-32. Epub 1998/07/14.
46. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD003395. Epub 2009/07/10.
47. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339-48.
48. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-86. Epub 2005/06/14.
49. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med.* 1949;7(5):609-16. Epub 1949/11/01.
50. Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, et al. Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of

maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:1-7. Epub 1985/06/01.

51. Hod M, Yogev Y. Goals of metabolic management of gestational diabetes: is it all about the sugar? *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S180-7.

52. Sacks DA. Gestational diabetes--whom do we treat? *N Engl J Med*. 2009;361(14):1396-8.

53. Herranz L, Saez-de-Ibarra L, Grande C, Pallardo LF. Non-glycemic-dependent reduction of late pregnancy A1C levels in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1579-80. Epub 2007/03/17.

54. Widness JA, Schwartz HC, Thompson D, Kahn CB, Oh W, Schwartz R. Haemoglobin A1c (glycohaemoglobin) in diabetic pregnancy: an indicator of glucose control and fetal size. *Br J Obstet Gynaecol*. 1978;85(11):812-7.

55. Baxi L, Barad D, Reece EA, Farber R. Use of glycosylated hemoglobin as a screen for macrosomia in gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1984;64(3):347-50.

56. Lapolla A, Dalfra MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, et al. Can plasma glucose and HbA1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(3):465-70. Epub 2007/03/14.

57. Karcaaltincaba D, Yalvac S, Kandemir O, Altun S. Glycosylated hemoglobin level in the second trimester predicts birth weight and amniotic fluid volume in non-diabetic pregnancies with abnormal screening test. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(10):1193-9. Epub 2010/01/12.

58. Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, Rankin J, Wilkinson J, Lang R, et al. The impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9(6):635-83. Epub 2008/07/29.

59. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM, Contributors to the IEW. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res*. 2011;69(2):175-80. Epub 2010/11/16.
60. Yogev Y, Catalano PM. Pregnancy and obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36(2):285-300, viii.
61. Morisset AS, St-Yves A, Veillette J, Weisnagel SJ, Tchernof A, Robitaille J. Prevention of gestational diabetes mellitus: a review of studies on weight management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010;26(1):17-25.
62. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1194-9.
63. Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(6):521-6.
64. Rasmussen KM, Yaktine AL. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Washington DC.: The National Academies Press.; 2009. 324 p.
65. Jain NJ, Denk CE, Kruse LK, Dandolu V. Maternal obesity: can pregnancy weight gain modify risk of selected adverse pregnancy outcomes? *Am J Perinatol*. 2007;24(5):291-8. Epub 2007/05/18.
66. Chu SY, Callaghan WM, Bish CL, D'Angelo D. Gestational weight gain by body mass index among US women delivering live births, 2004-2005: fueling future obesity. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):271 e1-7. Epub 2009/01/13.
67. Park S, Sappenfield WM, Bish C, Salihu H, Goodman D, Bensyl DM. Assessment of the Institute of Medicine recommendations for weight gain during pregnancy: Florida, 2004-2007. *Matern Child Health J*. 2011;15(3):289-301. Epub 2010/03/23.

68. DeVader SR, Neeley HL, Myles TD, Leet TL. Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):745-51. Epub 2007/10/02.
69. Crane JM, White J, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(1):28-35.
70. Flick AA, Brookfield KF, de la Torre L, Tudela CM, Duthely L, Gonzalez-Quintero VH. Excessive weight gain among obese women and pregnancy outcomes. *Am J Perinatol.* 2010;27(4):333-8.
71. Kabali C, Werler MM. Pre-pregnant body mass index, weight gain and the risk of delivering large babies among non-diabetic mothers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;97(2):100-4. Epub 2007/03/21.
72. Ouzounian JG, Hernandez GD, Korst LM, Montoro MM, Battista LR, Walden CL, et al. Pre-pregnancy weight and excess weight gain are risk factors for macrosomia in women with gestational diabetes. *J Perinatol.* 2011;31(11):717-21. Epub 2011/03/05.
73. Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):752-8. Epub 2007/10/02.
74. Dodd JM, Crowther CA, Robinson JS. Dietary and lifestyle interventions to limit weight gain during pregnancy for obese or overweight women: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(7):702-6. Epub 2008/07/09.
75. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;93(3):269-74. Epub 2006/04/12.
76. Horvath K. ACP Journal Club: treatment for gestational diabetes reduces risk for shoulder dystocia. *Ann Intern Med.* 2010;153(6):JC3-6. Epub 2010/09/22.

77. Beyerlein A, von Kries R, Hummel M, Lack N, Schiessl B, Giani G, et al. Improvement in pregnancy-related outcomes in the offspring of diabetic mothers in Bavaria, Germany, during 1987-2007. *Diabet Med*. 2010;27(12):1379-84. Epub 2010/11/10.
78. Jang HC, Cho NH, Min YK, Han IK, Jung KB, Metzger BE. Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity and advanced age in Korean women with GDM. *Diabetes Care*. 1997;20(10):1582-8.
79. Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113(1):12-6.
80. LaCoursiere DY, Bloebaum L, Duncan JD, Varner MW. Population-based trends and correlates of maternal overweight and obesity, Utah 1991-2001. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):832-9. Epub 2005/03/05.
81. Yang HX, Zhang MH, Sun WJ, Dong Y. Associated factors of pre-eclampsia complicated in pregnant women with abnormal glucose metabolism. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2005;40(9):577-80.
82. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(3):646-53.
83. Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol*. 1998;147(11):1062-70. Epub 1998/06/10.
84. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102(1):31-5.

85. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002.
86. Bo S, Menato G, Signorile A, Bardelli C, Lezo A, Gallo ML, et al. Obesity or diabetes: what is worse for the mother and for the baby? *Diabetes Metab*. 2003;29(2 Pt 1):175-8.
87. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM*. 2001;94(7):347-56.
88. Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health*. 2005;95(9):1545-51.
89. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337(22):1591-6.
90. Di Cianni G, Benzi L, Bottone P, Volpe L, Orsini P, Murru S, et al. Neonatal outcome and obstetric complications in women with gestational diabetes: effects of maternal body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996;20(5):445-9.
91. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):969-74.
92. Yogev Y, Langer O. Pregnancy outcome in obese and morbidly obese gestational diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(1):21-6. Epub 2007/05/22.

93. Moses RG, Knights SJ, Lucas EM, Moses M, Russell KG, Coleman KJ, et al. Gestational diabetes: is a higher cesarean section rate inevitable? *Diabetes Care*. 2000;23(1):15-7.
94. Cheng YW, Chung JH, Kurbisch-Block I, Inturrisi M, Shafer S, Caughey AB. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus: perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1015-22. Epub 2008/11/04.
95. Langer O, Yogev Y, Xenakis EM, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1768-76.
96. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2 Pt 1):419-33. Epub 2007/02/03.
97. Pallardo LF, González A, Herranz L, Jáñez M. *Diabetes y embarazo*. Madrid (España): EdikaMed; 2008. 371 p. Spanish.
98. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1858-63. Epub 2008/07/09.
99. Das S, Behera MK, Misra S, Baliarsihna AK. Beta-cell function and insulin resistance in pregnancy and their relation to fetal development. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(1):25-32.
100. Bernstein IM, Catalano PM. Examination of factors contributing to the risk of cesarean delivery in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1994;83(3):462-5.
101. Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(2):134-45.

102. Voldner N, Qvigstad E, Froslic KF, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J. Increased risk of macrosomia among overweight women with high gestational rise in fasting glucose. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(1):74-81.
103. Jacobson JD, Cousins L. A population-based study of maternal and perinatal outcome in patients with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):981-6.
104. Ouzilleau C, Roy MA, Leblanc L, Carpentier A, Maheux P. An observational study comparing 2-hour 75-g oral glucose tolerance with fasting plasma glucose in pregnant women: both poorly predictive of birth weight. *CMAJ.* 2003;168(4):403-9. Epub 2003/02/20.
105. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):964-8.
106. Catalano PM, Farrell K, Thomas A, Huston-Presley L, Mencin P, de Mouzon SH, et al. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1303-13. Epub 2009/09/18.
107. Lucas MJ, Lowe TW, Bowe L, McIntire DD. Class A1 gestational diabetes: a meaningful diagnosis? *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):260-5. Epub 1993/08/01.
108. Yogev Y, Langer O, Xenakis EM, Rosenn B. The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):29-34.
109. Caulfield LE, Harris SB, Whalen EA, Sugamori ME. Maternal nutritional status, diabetes and risk of macrosomia among Native Canadian women. *Early Hum Dev.* 1998;50(3):293-303. Epub 1998/04/21.
110. Snyder J, Gray-Donald K, Koski KG. Predictors of infant birth weight in gestational diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(6):1409-14.



111. Allen VM, Armson BA, Wilson RD, Blight C, Gagnon A, Johnson JA, et al. Teratogenicity associated with pre-existing and gestational diabetes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(11):927-44.
112. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):313-20. Epub 2000/02/29.
113. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):925-30. Epub 2002/11/09.
114. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S251-60. Epub 2008/02/27.
115. Reece EA, Homko CJ. Prepregnancy care and the prevention of fetal malformations in the pregnancy complicated by diabetes. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):990-7. Epub 2007/11/06.
116. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):290-5. Epub 2009/05/15.
117. Rasmussen SA, Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Lau J. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):611-9. Epub 2008/06/10.
118. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;301(6):636-50.

119. Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(3):509-14. Epub 2004/02710.
120. Moore LL, Singer MR, Bradlee ML, Rothman KJ, Milunsky A. A prospective study of the risk of congenital defects associated with maternal obesity and diabetes mellitus. *Epidemiology*. 2000;11(6):689-94.
121. Hendricks KA, Nuno OM, Suarez L, Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology*. 2001;12(6):630-5. Epub 2001/10/27.
122. Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med*. 2005;22(6):775-81.
123. Frias JL, Frias JP, Frias PA, Martinez-Frias ML. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet A*. 2007;143(24):2904-9.
124. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(5):1165-71. Epub 1997/12/16.
125. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):25-36. Epub 2011/01/21.
126. Hillman N, Herranz L, Vaquero PM, Villarroel A, Fernandez A, Pallardo LF. Is pregnancy outcome worse in type 2 than in type 1 diabetic women? *Diabetes Care*. 2006;29(11):2557-8.

127. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):237.e1-9. Epub 2008707/31.
128. Gilboa SM, Correa A, Botto LD, Rasmussen SA, Waller DK, Hobbs CA, et al. Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(1):51.e1-51.e10. Epub 2009/10/01.
129. Anderson JL, Waller DK, Canfield MA, Shaw GM, Watkins ML, Werler MM. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects. *Epidemiology*. 2005;16(1):87-92.
130. Athukorala C, Crowther CA, Willson K, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women Trial G. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47(1):37-41.
131. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Parretti E, Mannino D, Mello G, et al. Gestational diabetes mellitus in Italy: a multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;145(2):149-53. Epub 2009/05/20.
132. Nasrat H, Fageeh W, Abalkhail B, Yamani T, Ardawi MS. Determinants of pregnancy outcome in patients with gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;53(2):117-23. Epub 1996/05/01.
133. Sivan E, Chen X, Homko CJ, Reece EA, Boden G. Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care*. 1997;20(9):1470-5. Epub 1997/09/01.
134. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1602-7. Epub 2001/08/28.

135. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(4):903-16.
136. Catalano PM, Thomas AJ, Huston LP, Fung CM. Effect of maternal metabolism on fetal growth and body composition. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B85-90. Epub 1998/08/15.
137. Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM. Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;287(3):E472-9. Epub 2004/04/27.
138. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(3):E522-33.
139. Farhan S, Winzer C, Tura A, Quehenberger P, Bieglmaier C, Wagner OF, et al. Fibrinolytic dysfunction in insulin-resistant women with previous gestational diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(5):345-52.
140. Bo S, Monge L, Macchetta C, Menato G, Pinach S, Uberti B, et al. Prior gestational hyperglycemia: a long-term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2004;27(7):629-35.
141. Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Groop L, Berntorp K. Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(3):452-7. Epub 2009/12/02.
142. Kousta E, Lawrence NJ, Godsland IF, Penny A, Anyaoku V, Millauer BA, et al. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normoglycaemic European

women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59(3):289-97.

143. Lim S, Choi SH, Park YJ, Park KS, Lee HK, Jang HC, et al. Visceral fatness and insulin sensitivity in women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(2):348-53.

144. Henry OA, Beischer NA. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1991;5(2):461-83. Epub 1991/06/01.

145. Lam KS, Li DF, Lauder IJ, Lee CP, Kung AW, Ma JT. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;12(3):181-6. Epub 1991/07/01.

146. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(6 Pt 1):1667-72. Epub 1991/12/01.

147. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes*. 1995;44(5):586-91. Epub 1995/05/01.

148. Chodick G, Elchalal U, Sella T, Heymann AD, Porath A, Kokia E, et al. The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2010;27(7):779-85. Epub 2010/07/20.

149. Damm P, Kuhl C, Hornnes P, Molsted-Pedersen L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18(5):654-65.

150. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8. Epub 2002/09/28.

151. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(4):751-6. Epub 2002/04/23.
152. Lin CH, Wen SF, Wu YH, Huang YY, Huang MJ. The postpartum metabolic outcome of women with previous gestational diabetes mellitus. *Chang Gung Med J.* 2005;28(11):794-800.
153. Cheung NW, Helmink D. Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2006;20(1):21-5.
154. Vambergue A, Fontaine P. Le diabete gestationnel: devenir maternel a long terme [Gestational diabetes: long-term maternal consequences]. *Diabetes Metab.* 1997;23 Suppl 4:10-5. French.
155. Madarasz E, Tamas G, Tabak AG, Kerenyi Z. Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;85(2):197-202. Epub 2009/06/02.
156. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Rejou MC, Biaisque S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med.* 2008;25(1):58-64. Epub 2007/11/22.
157. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(4):1199-205.
158. Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. *Diabetes Care.* 1997;20(6):943-7.

159. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Janez M, et al. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(7):1053-8.
160. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care*. 2007;30(4):878-83.
161. Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C. Follow-up of women with previous GDM. Insulin, C-peptide, and proinsulin responses to oral glucose load. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:136-41.
162. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK. Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes*. 1999;48(12):2430-6. Epub 1999/12/02.
163. Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR. Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(4):1139-44.
164. Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1993;16(12):1598-605. Epub 1993/12/01.
165. Kaufmann RC, Schleyhahn FT, Huffman DG, Amankwah KS. Gestational diabetes diagnostic criteria: long-term maternal follow-up. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):621-5. Epub 1995/02/01.
166. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2006;55(3):792-7.

167. Russell C, Dodds L, Armson BA, Kephart G, Joseph KS. Diabetes mellitus following gestational diabetes: role of subsequent pregnancy. *BJOG*. 2008;115(2):253-9.
168. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(3):607-16. Epub 1992/09/01.
169. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Lee WP, Trigo E, Nader I, et al. Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in Latino women. *Diabetes*. 1998;47(8):1302-10.
170. Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med*. 1990;77(284):1219-28. Epub 1990/12/01.
171. Katon J, Reiber G, Williams MA, Yanez D, Miller E. Hemoglobin A1c and postpartum abnormal glucose tolerance among women with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):566-74. Epub 2012/02/23.
172. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4004-10. Epub 2005/04/21.
173. Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21(3):149-57.
174. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3227-35.



175. Davis CL, Gutt M, Llabre MM, Marks JB, O'Sullivan MJ, Potter JE, et al. History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk. *J Diabetes Complications*. 1999;13(4):216-23.
176. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(4):972-9.
177. Dabelea D, Crume T. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes*. 2011;60(7):1849-55. Epub 2011/06/29.
178. World Medical Association. Declaration of Helsinki [Internet]. Helsinki (Finland): Finnish Medical Association; 1964 [updated 2005 Oct 12; cited 2004 Oct 9]; Available from: <http://www.laakariliitto.fi/e/ethics/helsinki.html>.
179. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-57. Epub 1979/12/01.
180. Krantz S. *Calculus demystified*. New York: McGraw-Hill; 2003. 343 p.
181. Santamaría R, Verdú L, Martí C, G G. *Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional*. 1998.
182. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
183. Wareham NJ, Phillips DI, Byrne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. *Diabet Med*. 1995;12(10):931. Epub 1995/10/01.
184. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28 Suppl 1:S37-42. Epub 2004/12/25.

185. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20(7):1183-97. Epub 1997/07/01.
186. Oberman A, Kreisberg RA, Henkin Y. Fundamentos y manejo de los trastornos lipídicos. Buenos Aires (Argentina): Waverly Hispanica; 1993. 278 p. Spanish.
187. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
188. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52. Epub 2005/09/12.
189. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272(3):234-7. Epub 1994/07/20.
190. González-González NL MV, Jiménez A, Gómez-Arias J, Ruano A, Perales A et al. Base de datos perinatales nacionales 2004. *Prog Obstet Ginecol*. 2006;49(11):645-55. Spanish.
191. Riveiro J, Herranz L, Barquiel B, Lisbona A, Rosado JA, Martín M, et al. Influencia de la procedencia geográfica en el resultado obstétrico y el perfil metabólico posparto en pacientes con diabetes gestacional. En: *Avances en Diabetología* (26) Suplemento 2. XXI Congreso de la Sociedad Española de Diabetes; 2010 Abril 15-17; Barcelona, España. Barcelona: Ediciones Mayo; 2010. p. 27. Spanish.
192. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(2):77-84. Epub 2008/10/15.

193. Ben-Haroush A, Hadar E, Chen R, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity is a major risk factor for large-for-gestational-infants in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(4):539-43. Epub 2008/08/29.
194. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21(2):103-13.
195. Aldasouqi SA, Gossain VV. A proposal for a role of HbA in screening for gestational diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(8):833-4.
196. Greene MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus -- time to treat. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2544-6.
197. Cousins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:39-43.
198. Ación P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. Alicante (España): Ediciones Molloy; 1998. 1074 p. Spanish.
199. Jensen DM, Damm P, Sorensen B, Molsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, et al. Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):239-44.
200. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14(3):368-74.
201. Yogev Y, Langer O. Recurrence of gestational diabetes: pregnancy outcome and birth weight diversity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004;15(1):56-60.
202. Coghill AE, Hansen S, Littman AJ. Risk factors for eclampsia: a population-based study in Washington State, 1987-2007. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(6):553 e1-7. Epub 2011/08/23.

203. Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15(2):70-6. Epub 2009/11/09.
204. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(4):1032-7.
205. Rodriguez A, Catalan V, Becerril S, Gil MJ, Mugueta C, Gomez-Ambrosi J, et al. Impaired adiponectin-AMPK signalling in insulin-sensitive tissues of hypertensive rats. *Life Sci.* 2008;83(15-16):540-9. Epub 2008/09/02.
206. Verlohren S, Niehoff M, Hering L, Geusens N, Herse F, Tintu AN, et al. Uterine vascular function in a transgenic preeclampsia rat model. *Hypertension.* 2008;51(2):547-53. Epub 2008/01/16.
207. Roberts R. Hypertension in women with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21 Suppl 2:B27-32. Epub 1998/08/15.
208. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion number 315, September 2005. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):671-5.
209. Paramsothy P, Lin YS, Kernic MA, Foster-Schubert KE. Interpregnancy weight gain and cesarean delivery risk in women with a history of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):817-23.
210. Kjos SL, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA, Mestman JH. Insulin-requiring diabetes in pregnancy: a randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(3):611-5. Epub 1993/09/01.

211. Sheiner E, Levy A, Menes TS, Silverberg D, Katz M, Mazor M. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery. *Paediat Perinat Epidemiol*. 2004;18(3):196-201.
212. Goldman M, Kitzmiller JL, Abrams B, Cowan RM, Laros RK, Jr. Obstetric complications with GDM. Effects of maternal weight. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:79-82.
213. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(4):1036-46; discussion 46-7. Epub 1994/04/01.
214. Hod M, Rabinerson D, Kaplan B, Peled Y, Bar J, Shindel B, et al. Perinatal complications following gestational diabetes mellitus how 'sweet' is ill? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1996;75(9):809-15.
215. Reece EA. Perspectives on obesity, pregnancy and birth outcomes in the United States: the scope of the problem. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):23-7.
216. Ducarme G, Rodrigues A, Aissaoui F, Davitian C, Pharisien I, Uzan M. Grossesse des patientes obesés: quels risques faut-il craindre? [Pregnancy in obese patients: which risks is it necessary to fear?] *Gynecol Obstet Fertil*. 2007;35(1):19-24. Epub 2006/12/28. French.
217. Group HSCR. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG*. 2010;117(5):575-84. Epub 2010/01/22.
218. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091-7.

219. Magriples U, Kershaw TS, Rising SS, Westdahl C, Ickovics JR. The effects of obesity and weight gain in young women on obstetric outcomes. *Am J Perinatol.* 2009;26(5):365-71. Epub 2008/12/11
220. Durnwald CP, Ehrenberg HM, Mercer BM. The impact of maternal obesity and weight gain on vaginal birth after cesarean section success. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):954-7. Epub 2004/10/07.
221. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet.* 2006;368(9542):1164-70. Epub 2006/10/03.
222. Catalano PM, Drago NM, Amini SB. Factors affecting fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1459-63. Epub 1995/05/01.
223. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol.* 1984;8(2):74-93. Epub 1984/04/01.
224. McKeown T, Gibson JR. Observations on all births (23,970) in Birmingham, 1947. II. Birth weight. *Br J Soc Med.* 1951;5(2):98-112. Epub 1951/04/01.
225. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW, et al. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2003;26(1):193-8.
226. Sosenko IR, Kitzmiller JL, Loo SW, Blix P, Rubenstein AH, Gabbay KH. The infant of the diabetic mother: correlation of increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia. *N Engl J Med.* 1979;301(16):859-62. Epub 1979/10/18.

227. Group HSCR. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*. 2009;58(2):453-9. Epub 2008/11/18.
228. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol*. 1982;59(5):624-32. Epub 1982/05/01.
229. Leikin E, Jenkins JH, Graves WL. Prophylactic insulin in gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1987;70(4):587-95.
230. Green JR, Schumacher LB, Pawson IG, Partridge JC, Kretchmer N. Influence of maternal body habitus and glucose tolerance on birth weight. *Obstet Gynecol*. 1991;78(2):235-40.
231. Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW. Secular trends in neonatal macrosomia in Berlin: influences of potential determinants. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17(3):244-9.
232. Ong KK, Diderholm B, Salzano G, Wingate D, Hughes IA, MacDougall J, et al. Pregnancy insulin, glucose, and BMI contribute to birth outcomes in nondiabetic mothers. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2193-7. Epub 2008/08/12.
233. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sodowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 4:5-18.
234. Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, LeBlanc ES, et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1007-14. Epub 2008/11/04.
235. Berkus MD, Langer O. Glucose tolerance test: degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1993;81(3):344-8. Epub 1993/03/01.

236. Moses RG, Calvert D. Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level. Is there a continuum of risk? *Diabetes Care*. 1995;18(12):1527-33. Epub 1995/12/01.
237. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):869-73. Epub 1997/12/16.
238. Bronisz A, Barczynska T, Jurecka A, Sobis-Zmudzinska M, Kaminska A, Ruprecht Z, et al. Analiza wybranych parametrow wplywajacych na mase ciela noworodka u kobiet z cukrzyca ciezarnych [Assessment of selected factors influencing birthweight in pregnant women with gestational diabetes mellitus]. *Ginekol Pol*. 2005;76(12):949-54. Polish.
239. Wender-Ozegowska E, Sporna M, Zawiejska A, Sporna A, Brazert J. Components of metabolic syndrome in women after gestational diabetes. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117(10):457-62.
240. Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2000;9(2):114-17.
241. Hutcheon JA, Platt RW, Meltzer SJ, Egeland GM. Is birth weight modified during pregnancy? Using sibling differences to understand the impact of blood glucose, obesity, and maternal weight gain in gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(2):488-94. Epub 2006/04/19.
242. Delaney JJ, Ptacek J. Three decades of experience with diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1970;106(4):550-6. Epub 1970/02/15.
243. Langer O, Mazze R. The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(6):1478-83.



244. Landon MB, Gabbe SG, Piana R, Mennuti MT, Main EK. Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus: predictive value of maternal glycemic profiles. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1089-95. Epub 1987/05/01.
245. Campaigne AL, Conway DL. Detection and prevention of macrosomia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(2):309-22, ix. Epub 2007/06/19.
246. Willman SP, Leveno KJ, Guzick DS, Williams ML, Whalley PJ. Glucose threshold for macrosomia in pregnancy complicated by diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(2):470-5. Epub 1986/02/01.
247. Lavin JP, Jr., Lovelace DR, Miodovnik M, Knowles HC, Barden TP. Clinical experience with one hundred seven diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(7):742-52. Epub 1983/12/01.
248. Herranz L, Pallardo LF, Hillman N, Martin-Vaquero P, Villarroel A, Fernandez A. Maternal third trimester hyperglycaemic excursions predict large-for-gestational-age infants in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;75(1):42-6. Epub 2006/07/14.
249. Langer O, Mazze RS. Diabetes in pregnancy: evaluating self-monitoring performance and glycemic control with memory-based reflectance meters. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155(3):635-7. Epub 1986/09/01.
250. Clausen T, Burski TK, Oyen N, Godang K, Bollerslev J, Henriksen T. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):887-94.
251. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1698-704.

252. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):720-6.
253. Sacks DA. Etiology, detection, and management of fetal macrosomia in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50(4):980-9.
254. Jaipaul JV, Newburn-Cook CV, O'Brien B, Demianczuk N. Modifiable risk factors for term large for gestational age births. *Health Care Women Int.* 2009;30(9):802-23.
255. Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, Deierlein A, Mumford S, Knaack J, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2008(168):1-223. Epub 2008/07/16.
256. Okun N, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G. Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 1997;6(5):285-90.
257. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):97-102. Epub 1998/02/17.
258. Dietz PM, Callaghan WM, Sharma AJ. High pregnancy weight gain and risk of excessive fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):51.e1-6.
259. Abrams BF, Laros RK, Jr. Prepregnancy weight, weight gain, and birth weight. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(3):503-9. Epub 1986/03/01.
260. May R. Prepregnancy weight, inappropriate gestational weight gain, and smoking: Relationships to birth weight. *Am J Hum Biol.* 2007;19(3):305-10.

261. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(4):1100-3. Epub 2006/08/01.
262. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet.* 2010;376(9745):984-90. Epub 2010/08/04.
263. Ludwig DS, Ebbeling CB. Weight-loss maintenance--mind over matter? *N Engl J Med.* 2010;363(22):2159-61. Epub 2010/11/26.
264. Combs CA, Kitzmiller JL. Spontaneous abortion and congenital malformations in diabetes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1991;5(2):315-31. Epub 1991/06/01.
265. Gabbe SG. Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol Surv.* 1977;32(3):125-32. Epub 1977/03/01.
266. Cousins L. Congenital anomalies among infants of diabetic mothers. Etiology, prevention, prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(3):333-8. Epub 1983/10/01.
267. Smith GC. Predicting antepartum stillbirth. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(6):625-30.
268. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Clin Perinatol.* 2007;34(4):611-26, vii. Epub 2007/12/08.
269. O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(7):901-4. Epub 1973/08/01.
270. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):989-97. Epub 2005/04/23.

271. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 1998;338(3):147-52. Epub 1998/01/15.
272. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(8):1175-82. Epub 2001/07/31.
273. Chu SY, Kim SY, Lau J, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, et al. Maternal obesity and risk of stillbirth: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(3):223-8. Epub 2007/09/11.
274. Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Rodriguez LI, Cotter A, Carter J, et al. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(3):467-70.
275. Roman AS, Rebarber A, Fox NS, Klauser CK, Istwan N, Rhea D, et al. The effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(5):723-7. Epub 2011/03/04.
276. Taricco E, Radaelli T, Rossi G, Nobile de Santis MS, Bulfamante GP, Avagliano L, et al. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *BJOG*. 2009;116(13):1729-35. Epub 2009/10/13.
277. Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Med*. 1998;7(3):148-53. Epub 1998/06/27.
278. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;73(2):101-7.
279. Salihu HM, Weldeselasse HE, Rao K, Marty PJ, Whiteman VE. The impact of obesity on maternal morbidity and feto-infant outcomes among

macrosomic infants. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(9):1088-94. Epub 2011/01/22.

280. Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, Garcia-Patterson A, Altirriba O, de Leiva A. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. Diabetes Nutr Metab. 2000;13(5):257-62. Epub 2000/12/06.

281. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Cruickshank JK, Deerochanawong C, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Neonatal Glycemia. Pediatrics. 2010;126(6):e1545-52. Epub 2010/11/15.

282. Deaver JE, Cohen WR. An approach to the prediction of neonatal Erb palsy. J Perinat Med. 2009;37(2):150-5.

283. Nelson SM, Matthews P, Poston L. Maternal metabolism and obesity: modifiable determinants of pregnancy outcome. Hum Reprod Update. 2010;16(3):255-75. Epub 2009/12/04.

284. Meier JJ, Gallwitz B, Askenas M, Vollmer K, Deacon CF, Holst JJ, et al. Secretion of incretin hormones and the insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in women with a history of gestational diabetes. Diabetologia. 2005;48(9):1872-81. Epub 2005/07/12.

285. Cypryk K, Pertynska-Marczewska M, Szymczak W, Zawodniak-Szalapska M, Wilczynski J, Lewinski A. Nadwaga i otylosc--ogniwem laczacym cukrzyce ciazowa, makrosomie urodzeniowa i cukrzyce typu 2 [Overweight and obesity as common risk factors for gestational diabetes mellitus (GDM), perinatal macrosomy in offspring and type-2 diabetes in mothers]. Przegl Lek. 2005;62(1):38-41. Polish.

286. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC. Comparison of tests of beta-cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. Diabetes. 1999;48(9):1779-86.

287. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301.
288. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- $\alpha$  and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes*. 2008;57(3):606-13. Epub 2007/12/14.
289. Xiang AH, Wang C, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Buchanan TA. Coordinate changes in plasma glucose and pancreatic beta-cell function in Latino women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(4):1074-9.
290. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética [Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population]. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(14):530-3. Epub 2001/11/15. Spanish.
291. Legro RS. Insulin resistance in women's health: why it matters and how to identify it. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(4):301-5.
292. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N. Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes*. 1985;34 Suppl 2:111-5. Epub 1985/06/01.
293. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(1 Pt 1):93-8. Epub 1990/07/01.
294. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-9. Epub 2009/05/26.

295. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Public Health*. 2006;96(9):1643-8. Epub 2006/07/29.
296. Herranz L, Zapata A, Grande C, Megia A, Pallardo LF. Body fat distribution, insulin mediated suppression of non-esterified fatty acids and plasma triglycerides in obese subjects. *Horm Metab Res*. 1998;30(3):141-5. Epub 1998/05/05.
297. O'Sullivan JB. Prevalence and course of diabetes modified by fasting blood glucose levels: implications for diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 1979;2(2):85-90. Epub 1979/03/01.
298. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA*. 1982;248(8):949-52. Epub 1982/08/27.
299. Lean ME. Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc*. 1989;48(2):243-56. Epub 1989/07/01.
300. Kerenyi Z, Stella P, Bosnyak Z, Tabak AG, Tamas G. Association between central adiposity and multimetabolic syndrome in a special cohort of women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22(5):876-7.
301. Pallardo LF, Herranz L, Martin-Vaquero P, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Janez M. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in women with prior gestational diabetes are associated with a different cardiovascular profile. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2318-22.
302. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. Risk of early progression to prediabetes or diabetes in women with recent gestational dysglycaemia but normal glucose tolerance at 3-month postpartum. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):476-83. Epub 2010/06/17.

303. Greenberg LR, Moore TR, Murphy H. Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol.* 1995;86(1):97-101. Epub 1995/07/01.
304. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, et al. The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1689-95. Epub 2008/02/19.
305. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen AL, Laitinen J, Jarvelin MR, et al. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1115-21. Epub 2010/04/30.
306. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med.* 1991;90(2):229-35. Epub 1991/02/01.
307. Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care.* 2002;25(12):2165-71. Epub 2002/11/28.
308. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-Year Cost-Effectiveness of Lifestyle Intervention or Metformin for Diabetes Prevention: An intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care.* 2012;35(4):723-30. Epub 2012/03/24.
309. Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM. The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):944-8.
310. Min Y, Ghebremeskel K, Lowy C, Thomas B, Crawford MA. Adverse effect of obesity on red cell membrane arachidonic and docosahexaenoic acids in gestational diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(1):75-81. Epub 2003/11/22.



311. Kjos SL, Buchanan TA, Montoro M, Coulson A, Mestman JH. Serum lipids within 36 mo of delivery in women with recent gestational diabetes. *Diabetes*. 1991;40 Suppl 2:142-6.
312. Koukkou E, Watts GF, Lowy C. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol*. 1996;49(8):634-7. Epub 1996/08/01.
313. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1143-50. Epub 1998/04/29.
314. Meyers-Seifer CH, Vohr BR. Lipid levels in former gestational diabetic mothers. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1351-6.
315. Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Li CY, Cockram CS. Glucose intolerance and other cardiovascular risk factors in chinese women with a history of gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999;39(4):478-83. Epub 2000/02/25.
316. Adams EM, Macgillivray I. Long-term effect of preeclampsia on blood-pressure. *Lancet*. 1961;2(7217):1373-5. Epub 1961/12/23.
317. O'Sullivan J. Subsequent morbidity among GDM women. In: Sutherland HW, Stowers JM, eds. *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn*. New York (United States): Churchill Livingstone; 1984. p. 174-80.
318. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1076-80.
319. Moore TR. Fetal exposure to gestational diabetes contributes to subsequent adult metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):643-9. Epub 2010/04/28.

320. Ketel IJ, Stehouwer CD, Serne EH, Korsen TJ, Hompes PG, Smulders YM, et al. Obese but not normal-weight women with polycystic ovary syndrome are characterized by metabolic and microvascular insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3365-72. Epub 2008/07/03.
321. Gunderson EP, Jacobs DR, Jr., Chiang V, Lewis CE, Feng J, Quesenberry CP, Jr., et al. Duration of lactation and incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20-Year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Diabetes.* 2010;59(2):495-504. Epub 2009/12/03.
322. Akinci B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1248-54. Epub 2009/01/17.
323. Castro Dufourny I, Herranz de la Morena L, Martin Borge V, Pallardo Sanchez LF. Síndrome metabólico y resistencia insulínica: prevalencia segun distintas clasificaciones en mujeres con diabetes gestacional previa [Metabolic syndrome and insulin resistance: prevalence in women with prior gestational diabetes, using two different classifications]. *Rev Clin Esp.* 2009;209(2):61-6. Epub 2009/10/06. Spanish.
324. Serrano Rios M, Ascaso Gimilio JF, Blazquez Fernandez E, Cabezas Cerraro J, Carmena Rodriguez R, Escobar Jimenez F, et al. Resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes tipo 2 [Insulin resistance and its involvement in multiple risk factors associated with type 2 diabetes mellitus]. *Med Clin (Barc).* 2002;119(12):458-63. Epub 2002/10/19. Spanish.
325. Morimitsu LK, Fusaro AS, Sanchez VH, Hagemann CC, Bertini AM, Dib SA. Fibrinolytic dysfunction after gestation is associated to components of insulin resistance and early type 2 diabetes in latino women with previous gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(3):340-8. Epub: 2007/06/04.

326. Ferraz TB, Motta RS, Ferraz CL, Capibaribe DM, Forti AC, Chacra AR. C-reactive protein and features of metabolic syndrome in Brazilian women with previous gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(1):23-9. Epub 2007/04/20.
327. Di Cianni G, Lencioni C, Volpe L, Ghio A, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(2):135-40.
328. Wen SW. 2004 Shanghai international workshop of fetal macrosomia and adult obesity. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27(6):546.
329. Ordovas JM, Smith CE. Epigenetics and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(9):510-9. Epub 2010/07/07.
330. Ordovas JM. Genotype-phenotype associations: modulation by diet and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16 Suppl 3:S40-6. Epub 2008/12/17.
331. Dyer JS, Rosenfeld CR. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):266-76. Epub 2011/07/20.
332. Lawlor DA, Fraser A, Lindsay RS, Ness A, Dabelea D, Catalano P, et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia.* 2010;53(1):89-97. Epub 2009/10/20.
333. Crume TL, Ogden L, West NA, Vehik KS, Scherzinger A, Daniels S, et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia.* 2011;54(1):87-92. Epub 2010/10/19.